Aus der Abteilung für Cytopathologie
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Waldemar Hort

BÜRSTENZYTOLOGIE DES MAGENS - Vergleich zytologischer und histologischer Befunde aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ulrike Schmidt, 1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0139

Aus der Abteilung für Cytopathologie
des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Waldemar Hort

BÜRSTENZYTOLOGIE DES MAGENS -
Vergleich zytologischer und histologischer Befunde aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ulrike Schmidt, 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. P. Pfitzer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. M. Wiembeck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis:

I. EINLEITUNG.....3

II. MATERIAL UND METHODE.....4

1.0 Erfaßte Befunde.....4

2.0 Technische Voraussetzungen: Entnahme, Aufbereitung und Befundung der Abstriche und Biopsien.....5

3.0 Methodisches Vorgehen bei der Auswertung der Befunde....5
3.1 Alter und Geschlecht der Patienten.....5
3.2 Nachweis maligner Tumoren des Magens.....5
3.3 Malignitätsskala nach Papanicolaou und bioptische Diagnose.....6
3.4 Tumortyp und Bürstenzytologie.....6
3.5 Tumorlokalisation und Bürstenzytologie.....6
3.6 Falsch-positive Zytologie.....6
3.7 Einige Besonderheiten im Gastrozytogramm.....7

III. ERGEBNISSE.....8

1.0 Allgemeine Ergebnisse.....8

2.0 Gesicherte maligne Tumoren des Magens.....10
2.1 Gesamtergebnisse.....10
2.2 Magenkarzinome.....10
2.3 Frühkarzinome.....14
2.4 Maligne Lymphome.....14

3.0 Malignitätsskala nach Papanicolaou und bioptischer Befund.....15

4.0 Tumortyp und Bürstenzytologie.....20

5.0 Tumorlokalisation und Bürstenzytologie.....27

6.0 Falsch-positive Ergebnisse in Zytologie und Biopsie....29

7.0 Einige Besonderheiten im Gastrozytogramm.....34

7.1 Ulcuszellen.....34
7.2 Haupt- und Belegzellen.....34
7.3 Intestinale Metaplasie.....36
7.4 Unregelmäßig angeordnete Zellverbände.....38

IV. DISKUSSION.....41

1.0 Das Magenkarzinom: einige Überlegungen zu Epidemiologie, Prognose und Früherkennung.....41

2.0 Entwicklung der Zytodiagnostik des Magens.....42

3.0 Kombinierte zytologisch-bioptische Diagnostik maligner Magentumoren.....45
3.1 Diagnostische Genauigkeit.....45
3.2 Diagnostischer Stellenwert der Bürstenzytologie.....46
3.3 Falsch-positive Befunde.....47
3.4 Falsch-negative Befunde.....49
3.5 Frühkarzinome.....50
3.6 Maligne Lymphome.....51

4.0 Malignitätsskala nach Papanicolaou und bioptischer Befund.....52

5.0 Nicht-maligne Veränderungen im Gastrozytogramm.....54
5.1 Ulcuszellen.....54
5.2 Corpusdrüsenzellen.....54
5.3 Intestinale Metaplasie.....55

V. ZUSAMMENFASSUNG.....56

VI. LITERATURVERZEICHNIS.....58

I. EINLEITUNG

Die Exfoliativzytologie hat Fortschritte in der Früherkennung maligner Tumoren der verschiedensten Organsysteme ermöglicht. Als klassisches Beispiel seien Papanicolaous bahnbrechende Arbeiten in der gynäkologischen Zytologie genannt (PAPANICOLAOU und TRAUT, 1941).

Japanischen Autoren ist die Diagnose 'Early Gastric Cancer' zu verdanken. Seit gezeigt werden konnte, um wie viel besser die Prognose bei rechtzeitiger Therapie von Frühkarzinomen des Magens im Gegensatz zu der bei fortgeschrittenen Formen ist, haben sich die diagnostischen Bemühungen um eine Früherkennung vervielfacht. Auch die Erkennung und Kontrolle möglicher Vorformen des Magenkarzinoms - wie sie die Epitheldysplasien darstellen - schieben sich dabei immer mehr ins Zentrum des Interesses.

Die Zytodiagnostik des Gastrointestinaltraktes erhielt entscheidende Impulse durch die Einführung von Fiberendoskopen (HIRSCHOWITZ et al., 1958). Verschiedene Techniken zur gezielten Materialgewinnung aus dem Magen sind seither beschrieben worden. Ihre Resultate sind denen der vorher üblichen blinden Spültechniken durchweg überlegen.
Die ersten positiven Ergebnisse gastrointestinaler Zytodiagnostik stammen fast ausschließlich von zytologisch arbeitenden Gastroenterologen. Mit zunehmender Ausbreitung der Gastroskopie setzt sich aber in der Praxis zwangsläufig immer mehr eine Trennung von Materialgewinnung und -auswertung durch.

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Zuverlässigkeit der Magenzytologie unter Einsendebedingungen anhand von bürstenzytologischem Material der Zytologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf überprüft und mit den entsprechenden Befunden bioptisch gewonnenen Materials verglichen werden.
Der Schwerpunkt liegt damit auf Seiten der Zytologie, wobei eine eingehendere Diskussion der bioptischen Ergebnisse nicht beabsichtigt ist.

II. MATERIAL UND METHODE

1.0 Erfaßte Befunde

Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse sind Befunde von bürstenzytologischen Abstrichen des Magens, die aus den Einsendungen der Zytologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Düsseldorf ausgewählt wurden. Zu diesem Zwecke wurden die Befunde des gesamten zytologischen Eingangsmaterials der Jahre 1976, 1977 und 1978 gesichtet.

Alle Befunde von Bürstenabstrichen, die aus dem Magen, dem Grenzbereich Magen-Oesophagus und bei Patienten mit Zustand nach Magenresektion aus Restmagen und/oder Anastomose entnommen worden waren, wurden in die Auswertung einbezogen. Die Dokumentation erfolgte mit Namen des Patienten, Alter, Geschlecht, Datum der Entnahme des Abstrichs, Sitz der Entnahmestelle bzw. Lokalisation der endoskopisch festgestellten Läsion und zytologischem Befund. Neben der zusammenfassenden Beurteilung nach Papanicolaou wurden noch weitere im Befund vermerkte Veränderungen registriert: Ulcuszellen, Zeichen für intestinale Metaplasie, Abschilferung von Corpusdrüsenzellen und Störungen der Zellverbandsarchitektur.

Lagen von einem Patienten im erfaßten Zeitraum mehrere Befunde vor, so wurden alle Kontrollen mit in die Auswertung aufgenommen. Fälle, in denen Magenspülflüssigkeit eingesandt worden war, wurden nicht berücksichtigt. Ferner wurden die wenigen Fälle, in denen die Zytologie wegen ungenügenden Materials keine Beurteilung nach Papanicolaou erlaubt hatte, ebenfalls ausgeschlossen.

Anhand des Datums der Abstrichentnahme und des Namens des Patienten wurde überprüft, ob gleichzeitig mit den Bürstenabstrichen bioptisches Material entnommen worden war. Nur solche Fälle wurden in die Auswertung einbezogen. Dabei wurde darauf geachtet, daß Bürstenabstrich und Biopsat aus derselben gastroskopisch entdeckten Läsion stammten und nach Möglichkeit bei derselben Sitzung entnommen worden waren. Diese Informationen über Art und Sitz der Läsion, sowie die Entnahmestelle von Bürstenabstrich und Biopsie stammten aus den Einsendeformularen der Endoskopiker. Die Befunde aller Biopsien waren im Pathologischen Institut unabhängig und ohne Kenntnis eventueller zytologischer Befunde erstellt worden. Sie wurden durchgesehen und als wichtigste pathologische Veränderungen Gastritis (unter Berücksichtigung des Schweregrades), Epitheldysplasien, foveoläre Hyperplasie, Erosion, Ulcus, Schleimhautpolyp oder Malignom registriert.

2.0 Technische Voraussetzungen: Entnahme, Aufbereitung und Befundung der Abstriche und Biopsien

Die Einsendungen waren aus verschiedenen Fachkliniken der Universität Düsseldorf, aber auch aus auswärtigen Krankenhäusern und von niedergelassenen Ärzten eingeschickt worden. Materialentnahme und -beurteilung waren also voneinander unabhängig.

Die Bürstenabstriche wurden in allen Fällen nach der Biopsieentnahme durchgeführt, da eine umgekehrte Reihenfolge der Materialentnahme - bedingt durch die bei der Abbürstung entstehenden Blutungen - dem Endoskopiker die gezielte Entnahme von Biopsien aus der Läsion verunmöglicht hätte.
Das abgebürstete Material wurde direkt auf vier bis sechs Objektträger ausgestrichen und feucht mit handelsüblichem Spray-Fixativ fixiert. Die vom Endoskopiker eingesandten Objektträger wurden je zur Hälfte nach der Methode von Papanicolaou bzw. nach May-Giemsa-Grünwald gefärbt. Die gefärbten Präparate wurden von Zytologieassistentinnen vorgemustert, die Befundung erfolgte überwiegend durch einen Untersucher.

3.0 Methodisches Vorgehen bei der Auswertung der Befunde

3.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, von denen die Befunde stammten, wurden erstellt. Bei der Altersverteilung wurden Gruppen von 10-Jahres-Intervallen gebildet. Patienten, die im Laufe des dreijährigen Untersuchungszeitraums die Grenze zwischen zwei Intervallen überschritten, wurden dem jeweils niedrigeren Intervall zugeordnet.

3.2 Nachweis maligner Tumoren des Magens

Zur Klärung der diagnostischen Genauigkeit, der Sensitivität und Spezifität der zytologischen Methode, also der Frage, wieviele Malignome durch diese Methode entdeckt wurden, wurden fast ausschließlich histologisch gesicherte Tumoren herangezogen. Das waren zunächst die Fälle, in denen die Biopsie ein positives Ergebnis erbracht hatte. In allen Fällen, bei denen zytologisch ein Tumorverdacht (Pap III oder Pap IV) geäußert worden war oder Tumorzellen gefunden worden waren (Pap V), die gleichzeitig entnommene Biopsie die zytologische Diagnose der Malignität aber nicht bestätigt hatte, wurde eine katamnestische Klärung versucht. Zu diesem Zwecke wurden die Krankengeschichten aller Patienten mit fraglichem Befund eingesehen oder in Einzelfällen der behandelnde Kliniker befragt. Desgleichen wurde verfahren in allen Fällen mit nicht eindeutiger Histologie, in denen der Histologe zwar einen Tumorverdacht geäußert hatte, aber wegen schlecht erhaltenen oder ungenügenden Ma-

terials keine endgültige Diagnose hatte stellen können. Zusätzlich wurden die Krankengeschichten aller Patienten mit schweren Epitheldysplasien eingesehen, um auch hier eventuell klinisch vorliegende Malignome zu erfassen.

Zum Teil mußte die Frage nach Ausschluß oder Beweis des erhobenen Tumorverdachts offenbleiben, denn einige Patienten waren nicht zu weiteren Kontrollen erschienen.
Bei der katamnestischen Klärung wurde ein Tumorverdacht nur dann als bewiesen angesehen, wenn sich ein positiver bioptischer, operativer oder autoptischer Befund fand. Fälle mit klinisch-endoskopisch dringendem Tumorverdacht, der aber histologisch nicht abgeklärt werden konnte, wurden gesondert aufgeführt.

Für alle gesicherten Malignome wurden die Ergebnisse von Zytologie und Biopsie zusammengestellt. Bei Vorliegen mehrerer Befunde von einem Patienten wurde jeweils der Termin herausgegriffen, an dem zum erstenmal während des erfaßten Zeitraums eine der beiden Methoden ein tumorpositives Ergebnis erbracht hatte.

Frühkarzinome wurden wegen ihrer geringen Anzahl in die Gruppe der Karzinome einbezogen und unter Betrachtung des jeweils vorliegenden histologischen Typs aufgeführt. Die Ergebnisse bei Fällen von malignen Lymphomen wurden gesondert dargestellt.

3.3 Malignitätsskala nach Papanicolaou und bioptische Diagnose
Die Ergebnisse aller in die Auswertung einbezogenen Abstriche in der Einteilung nach Papanicolaou (Pap I - Pap V) wurden den gleichzeitig erhobenen bioptischen Befunden gegenübergestellt.

3.4 Tumortyp und Bürstenzytologie
In allen Fällen mit histologisch gesichertem Malignom wurden die Ergebnisse der Zytologie dem histologisch ermittelten Tumortyp gegenübergestellt. Tumorfälle, in denen der Befund nicht nach WHO-Einteilung der Magenkarzinome angegeben war, wurden vom zuständigen Histologen im Sinne der WHO-Nomenklatur umbefundet.

3.5 Tumorlokalisation und Bürstenzytologie
Die Ergebnisse von Bürstenzytologie und Biopsie bei den histologisch gesicherten malignen Tumoren wurden in Korrelation gesetzt zur Lokalisation des malignen Tumors bzw. zur Entnahmestelle von Abstrich und Biopsie.

3.6 Falsch-positive Zytologie
Ein zytologischer Tumorverdacht wurde als falsch-positiv (Pap IV oder Pap V) eingestuft, wenn die Malignität entweder operativ ausgeschlos-

sen worden war oder die Zusammenschau von klinischem Verlauf, endoskopischen, zytologischen und bioptischen Kontrollen das Vorliegen eines Malignoms unwahrscheinlich machten.

3.7 Einige Besonderheiten im Gastrozytogramm
Einige in den Befunden der Bürstenabstriche immer wieder erwähnte Besonderheiten, nämlich: Ulcuszellen, Haupt- und Belegzellen, Zeichen einer intestinalen Metaplasie und als strukturelles Kriterium die Anordnung der Magenepithelien im Verband wurden mit den zugehörigen histologischen Befunden verglichen.

Bei dem Kriterium unregelmäßig angeordnete Zellverbände im Gastrozytogramm wurde in drei Gruppen unterteilt:
u: leichte Unregelmäßigkeiten
u/r: neben einzelnen unregelmäßigeren Verbänden überwiegen die regelmäßigen
U: starke Unregelmäßigkeiten bei der Anordnung im Verband.

Diese drei Gruppen wurden, um sie im Kontext der zytologischen Malignitätskriterien zu sehen, den Pap-Werten gegenübergestellt und dann mit den Ergebnissen der jeweils an derselben Stelle entnommenen Biopsie verglichen.
Es wurde gesondert vermerkt, wenn bei negativer vorliegender Biopsie später ein Karzinom diagnostiziert worden war.

III. ERGEBNISSE

1.0 Allgemeine Ergebnisse

Die ausgewerteten zytologischen und bioptischen Befunde stammen von insgesamt 797 Patienten, von denen 146 im erfaßten Zeitraum mehreren Kontrolluntersuchungen mit Entnahme von Bürstenabstrich und Biopsie unterzogen worden waren. Es lagen bis zu maximal sieben Befundpaare von einem Patienten vor, die alle in die Auswertung einbezogen wurden. Die Gesamtzahl der erfaßten bürstenzytologisch-bioptischen Befundpaare beträgt 1217.

Die Verteilung der Untersuchungen auf die verschiedenen Regionen des Magens läßt sich aus Tab. 1 entnehmen. Sie zeigt, daß Veränderungen im Corpus- und Antrumbereich, sowie die Kontrolle von Anastomosen am häufigsten Anlaß für zytologische und histologische Untersuchungen waren.

Sitz der Läsion	Anzahl der Abstrich-Biopsie-Paare n 1217	%
Cardia	78	6,4
Corpus	431	35,4
Angulus	42	3,5
Antrum	124	10,2
präpylorisch	98	8,0
Pylorus	72	5,9
sonstige	91	7,5
Anastomose	281	23,1

Tab. 1: Verteilung der Abstrich-Biopsie-Paare auf die verschiedenen Regionen des Magens.

Die Altersverteilung der Patienten ist in Abb. 1 dargestellt. Der Häufigkeitsgipfel liegt in der Gruppe der 60- bis 70-jährigen. In zehn Fällen (1,2 %) enthielt der Befund keine Altersangabe.

Die Geschlechtsverteilung der Patienten ergab: 517 Männer und 265 Frauen, entsprechend 64,9 % zu 33,2 %. In 15 Fällen (1,9 %) konnte das Geschlecht

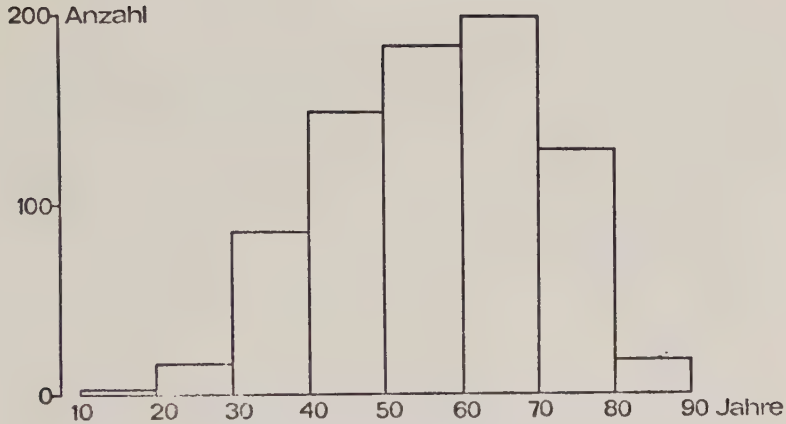


Abb. 1: Altersverteilung der Patienten

aus den Unterlagen nicht ermittelt werden.
Die Häufigkeit der zytologischen Bewertungen Pap I bis Pap V ist in Tab. 2 dargestellt und zeigt 80,0 % negative Befunde (Pap I/Pap II), während 20 % in unterschiedlichem Ausmaße verdächtige Zellen enthielten (Pap III - Pap V).

"Pap"	Anzahl der Bürstenabstriche 1217	%	
Pap I	400	32,9	80,0
Pap II	573	47,1	
Pap III	144	11,8	
Pap IV	46	3,8	8,2
Pap V	54	4,4	

Tab. 2: Häufigkeit der einzelnen zytologischen Bewertungen in der Malignitätsskala nach Papanicolaou

2.0 Gesicherte maligne Tumoren des Magens

Im Untersuchungsgut fanden sich 115 maligne Tumoren des Magens, bei denen die Diagnose bioptisch, operativ oder autoptisch gesichert worden war. Histologisch handelte es sich bei den Tumoren durchweg um Magenkarzinome, bis auf vier Fälle, in denen ein malignes Lymphom diagnostiziert worden war. Die Gruppe der "sonstigen" Tumoren setzte sich zusammen aus einem Plattenepithelskarzinom des gastrooesophagealen Übergangs, sieben weiteren Fällen von undifferenziertem malignen Geschwulstgewebe und vierzehn Magenkarzinomen, bei denen der exakte histologische Tumortyp aus verschiedenen Gründen nachträglich nicht mehr ermittelt werden konnte (Tab. 3).
Ordnete man diese Tumoren den einzelnen Abschnitten des Magens zu, so fanden sich weitaus am häufigsten Corpus- und Antrumtumoren, entsprechend der aus diesem Bereich gewonnenen großen Zahl an Abstrichen.

Darüberhinaus bestand bei fünf Patienten zytologisch und klinisch-endoskopisch ein hochgradiger Tumorverdacht, dessen histologische Klärung aber nicht erfolgte, z. T. wegen mangelnder Bereitschaft der Patienten, sich weiteren diagnostischen Maßnahmen zu unterziehen, z. T. war mit Rücksicht auf Alter und schlechten Allgemeinzustand der Patienten auf weitere Schritte verzichtet worden. In allen fünf Fällen kann aber auf Grund des klinischen Verlaufs das Vorliegen eines Malignoms als sicher angesehen werden, so daß sich die Gesamtzahl der sicheren Malignome um diese histologisch nicht klassifizierten Fälle auf 120 erhöht.

In weiteren acht Fällen mit positivem zytologischen Befund und fünf Fällen mit nicht eindeutiger Histologie ließen sich keine zusätzlichen Daten finden, die den Tumorverdacht bestätigt oder ausgeschlossen hätten. Diese 13 Fälle wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

2.1 Gesamtergebnisse

Für die insgesamt 120 klinisch gesicherten Malignome des Magens ergibt sich eine zytologische Trefferquote (Tab. 4) (tumorpositives oder verdächtiges Ergebnis) von 95 Fällen (79,2 %). Falsch-negative Zytologie fand sich in 25 Fällen (20,8 %). Die Biopsie ergab insgesamt ein positives oder verdächtiges Ergebnis bei 105 von 120 Malignomen, also in 87,5 % der Fälle. Falsch-negative Befunde fanden sich in 15 Fällen (12,5 %).
Die Zytologie allein war positiv oder verdächtig in 15 Fällen (12,5 %).
Die Biopsie allein war positiv oder verdächtig in 25 Fällen (20,8 %).

2.2 Magenkarzinome

Aus Tab. 5 lassen sich die Ergebnisse von Zytologie und Biopsie bei

Tumortyp	Tumorlokalisation Cardia n	%	Corpus n	%	Antrum n	%	Pylorus n	%	Anastomose n	%	Gesamt n	%
KARZINOME:	18		49		24		13		11		115	
hochdifferenzierte	2	(11)	4	(8)	2	(9)	-	-	-	-	8	(6,9)
mittel- bis gering-gradig differenzierte	1	(6)	13	(27)	5	(21)	3	(23)	2	(18)	24	(21,0)
entdifferenzierte	5	(28)	10	(20)	3	(12)	4	(31)	2	(18)	24	(21,0)
entdifferenziert-siegelringzellige	1	(6)	6	(12)	5	(21)	2	(15)	2	(18)	16	(13,8)
siegelringzellige	3	(16)	8	(17)	3	(12)	-	-	3	(28)	17	(14,8)
maligne LYMPHOME:	-	-	3	(6)	-	-	1	(8)	-	-	4	(3,4)
sonstige	6	(33)	5	(10)	6	(25)	3	(23)	2	(18)	22	(19,1)

Tab. 3: Verteilung der einzelnen Tumortypen auf verschiedene Regionen des Magens

	BIOPSIE								
ZYTOLOGIE	gutartig		nicht eindeutig		Malignom		Gesamt		
negativ (Pap I/II)	-	-	3	(2,5%)	22	(18,3%)	25	(20,8%)	
verdächtig (Pap III)	3	(2,5%)	2	(1,7%)	18	(15,0%)	23	(19,2%)	95 (79,2%)
positiv (Pap IV/V)	12	(10,0%)	5	(4,1%)	55	(45,9%)	72	(60,0%)	
Gesamt	15	(12,5%)	10	(8,3%)	95	(79,2%)	120	(100,0%)	

Tab. 4: 120 Malignome des Magens - Vergleich zytologischer und histologischer Ergebnisse

	BIOPSIE							
ZYTOLOGIE	gutartig		nicht eindeutig		Malignom		Gesamt	
negativ (Pap I/II)	-	-	2	(1,8%)	21	(18,9%)	23	(20,7%)
verdächtig (Pap III)	2	(1,8%)	1	(0,9%)	18	(16,2%)	21	(18,9%)
positiv (Pap IV/V)	9	(8,1%)	3	(2,7%)	55	(49,6%)	67	(60,4%)
							88	(79,3%)
Gesamt	11	(9,9%)	6	(5,4%)	94	(84,7%)	111	(100,0%)

Tab. 5: 111 Karzinome des Magens - Vergleich zytologischer und histologischer Ergebnisse bei 'autoptisch oder bioptisch gesicherten Fällen

111 histologisch gesicherten Karzinomen entnehmen, die entsprechend dem hohen Anteil an Karzinomen dem Gesamtergebnis sehr nahe kommen. Für die Zytologie ergibt sich eine Trefferquote (tumorpositives oder -verdächtiges Ergebnis) in 88 der 111 Fälle, das entspricht 79,3 %. Die Anzahl der falsch-negativen zytologischen Befunde belief sich auf 23 Fälle (20,7 %). Die Biopsie ergab ein positives oder verdächtiges Ergebnis bei 100 Karzinomen, d.h. 90,1 % der Fälle. Falsch-negative Befunde fanden sich hier in 11 Fällen (9,9 %).
Die Zytologie allein war positiv oder verdächtig in 11 (9,9 %) der Fälle. Die Biopsie allein war positiv oder verdächtig in 23 (20,7 %) der Fälle.

2.3 Frühkarzinome
Unter den 111 Fällen von Magenkarzinomen fanden sich zwei Fälle von Magenfrühkarzinomen. Bei beiden Fällen handelt es sich um den Typ 2c in der Nomenklatur der Japanischen Gesellschaft für Endoskopie, bei dem eine seichte Vertiefung (depressed type) bzw. ein flacher Wanddefekt des Schleimhautniveaus zu finden ist (zit. nach JOHANSEN, 1963). In einem Fall waren Zytologie und Biopsie positiv, in dem anderen die Zytologie negativ, die Histologie verdächtig.

2.4 Maligne Lymphome
Unter den vier malignen Lymphomen fanden sich zwei immunoblastische Lymphosarkome, ein lymphoplasmozytoides Immunozytom und ein nicht näher bezeichnetes malignes Lymphom. Bei zwei der malignen Lymphome zeigte die Bürstenzytologie ein positives Ergebnis, während bioptisch eins der Lymphome diagnostiziert wurde und zweimal der Verdacht auf Lymphom geäußert wurde. Eine genaue Darstellung findet sich in Tab. 6.

	BIOPSIE			
ZYTOLOGIE	gutartig	nicht eindeutig	malignes Lymphom	Gesamt
negativ	-	1	1	2
positiv	1	1	-	2
Gesamt	1	2	1	4

Tab. 6: Vier gesicherte maligne Lymphome: Vergleich zytologischer und bioptischer Ergebnisse

3.0 Malignitätsskala nach Papanicolaou und bioptischer Befund

Eine Gegenüberstellung der Abstrich-Biopsie-Paare sämtlicher tumor-negativer und -positiver Befunde findet sich in Tab. 7 a-c. Die bioptisch ermittelten pathologischen Befunde wurden dem Pap-Wert des "zugehörigen" Abstrichs zugeordnet. Dabei wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit die Ergebnisse unterteilt in: Gastritiden, erosiv-ulzeröse Veränderungen, Epitheldysplasien, Tumoren und andere.

Akute Gastritis und akut entzündlicher Schub einer Gastritis wurden zusammengefaßt. Die erosive Gastritis - praktisch eine Unterform der akuten Gastritis - wurde noch einmal gesondert dargestellt. Bei den verschiedenen Gastritisformen liegen die Häufigkeitsmaxima bei Pap II mit 46,2 % bis 55,8 %, allerdings wurden in nahezu allen Gruppen der Gastritiden knapp ein Drittel der Abstriche mit Pap I bewertet, eine Tendenz, die sich durchgängig und fast unabhängig von Art und Schwere der Gastritis zeigte. Lediglich die erosiven Gastritiden fielen hier etwas heraus: sie wurden deutlich seltener als alle anderen Gastritisformen mit Pap I bewertet, dafür ausgeprägt häufiger mit Pap III (18,7 %). Die chronische Oberflächengastritis war demgegenüber mit 38,9 % wesentlich häufiger als andere Gastritiden mit Pap I bewertet worden. Unter den mit Pap IV und Pap V beurteilten Fällen verbergen sich neben falsch-positiven zytologischen Befunden (s. dort) auch solche, in denen die Diagnose einer Gastritis als Nebenbefund bei Vorliegen eines Karzinoms gestellt wurde und Fälle, in denen sich erst katamnestisch das Vorliegen eines malignen Tumors bestätigte.

Bei den erosiv-ulzerösen Veränderungen zeigte sich ein ganz ähnliches Bild: auch hier ein deutliches Häufigkeitsmaximum bei Pap II (mit 52,5 % - 54,7 %) wobei 25 % der Erosionen mit Pap I bewertet worden waren, während bei fibrinoider Nekrose und Ulcusgrundgewebe Pap I und Pap III nahezu gleich häufig waren.

Die Epitheldysplasie - ein Begriff, der ursprünglich aus der gynäkologischen Zytologie stammt - gewinnt in der bioptischen Beurteilung des Magens immer größere Bedeutung. Hier treffen sich also Zytologie und Histologie, wie auch unsere Befunde verdeutlichen: mit zunehmendem Schweregrad der bioptisch gefundenen Dysplasien verschiebt sich das Häufigkeitsmaximum in den zytologischen Befunden von Pap I/Pap II zu Pap III/Pap IV (Abb. 2a-d).

Bei den Magenkarzinomen (Abb. 3) findet sich - wie zu erwarten - ein ganz ausgeprägter Häufigkeitsanstieg bei Pap IV und Pap V. Jedoch waren 5,1 % bzw. 18,2 % der Tumorabstriche mit Pap I bzw. Pap II bewertet worden.

Histologischer Befund	Pap-Wert: Pap I n	%	Pap II n	%	Pap III n	%	Pap IV n	%	Pap V n	%	Gesamt n	%
	400		573		144		46		54		1217	(100)
akute Gastritis	103	(27,9)	206	(55,8)	43	(11,7)	13	(3,5)	4	(1,1)	369	(100)
erosive Gastritis	32	(20,7)	85	(54,8)	29	(18,7)	6	(3,9)	3	(1,9)	155	(100)
chronische Oberflächengastritis	105	(38,9)	132	(48,9)	18	(6,7)	9	(3,3)	6	(2,2)	270	(100)
chronische Gastritis	68	(30,8)	113	(51,1)	27	(12,2)	10	(4,5)	3	(1,4)	221	(100)
chronisch-atrophische Gastritis	59	(28,6)	108	(52,4)	28	(13,6)	5	(2,5)	6	(2,9)	206	(100)
sonstige Gastritiden	46	(31,7)	67	(46,2)	25	(17,2)	4	(2,8)	3	(2,1)	145	(145)

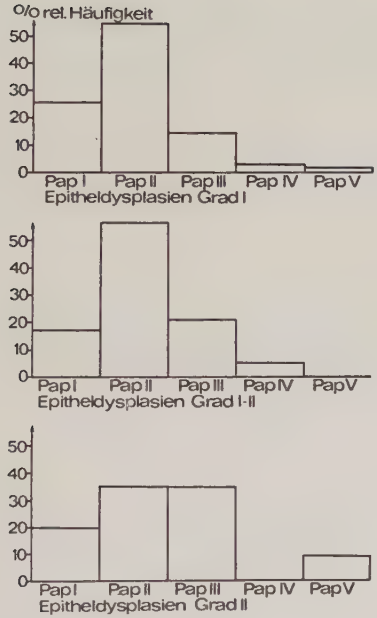
Tab. 7a: Gastritiden: histologischer Befund und Pap-Wert

Histologischer Befund	Pap-Wert: Pap I n	%	Pap II n	%	Pap III n	%	Pap IV n	%	Pap V n	%	Gesamt n	%
	400		573		144		46		54		1217	(100)
Erosionen	52	(25,1)	110	(53,1)	31	(15,0)	8	(3,9)	6	(2,9)	207	(100)
fibrinoide Nekrose	40	(17,9)	117	(52,5)	37	(16,6)	16	(7,2)	13	(5,8)	223	(100)
Ulcusgrundgewebe	52	(18,8)	151	(54,7)	45	(16,3)	16	(5,8)	12	(4,4)	276	(100)

Tab. 7b: Erosiv-ulzeröse Veränderungen: Histologischer Befund und Pap-Skala

Histologischer Befund	Pap-Wert: Pap I n	%	Pap II n	%	Pap III n	%	Pap IV n	%	Pap V n	%	Gesamt n	%
	400		573		144		46		54		1217	(100)
foveoläre Hyperplasie	86	(32,5)	148	(55,8)	23	(8,7)	5	(1,9)	3	(1,1)	265	(100)
polypöse foveoläre Hyperplasie	13	(37,1)	15	(42,9)	6	(17,1)	1	(2,9)	-	-	35	(100)
intestinale Metaplasie	45	(25,6)	90	(51,1)	24	(13,6)	11	(6,3)	6	(3,4)	176	(100)
pseudopylorische Metaplasie	12	(23,0)	30	(57,7)	7	(13,5)	3	(5,8)	-	-	52	(100)
glanduläre Atrophie	84	(39,1)	108	(50,2)	16	(7,4)	6	(2,8)	1	(0,5)	215	(100)
Soorinfiltration	3	(14,3)	10	(47,6)	3	(14,3)	3	(14,3)	2	(9,5)	21	(100)
Sonstiges	59	(43,1)	62	(45,3)	15	(10,9)	1	(0,7)	-	-	137	(100)

Tab. 7 c: Verschiedene histologische Befunde und Pap-Wert



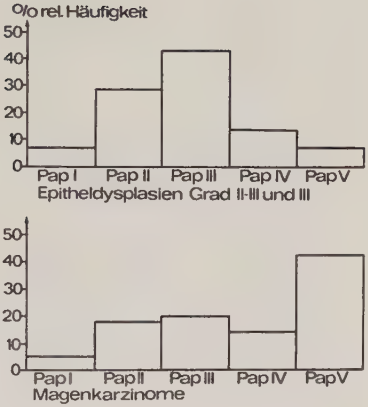


Abb. 2a-d: (links, oben rechts) Epitheldysplasien - Häufigkeitsverteilung in der Beurteilung nach Papanicolaou

Abb. 3: (unten rechts) Magenkarzinome - Häufigkeitsverteilung in der Verteilung nach Papanicolaou

Alle übrigen pathologischen Befunde wie foveoläre und polypöse foveoläre Hyperplasie, intestinale und pseudopylorische Metaplasie, glanduläre Atrophie und Soorinfiltration wurden in einer Gruppe zusammengefaßt: sie zeigten durchweg ihr Häufigkeitsmaximum bei Pap II. Die Gruppe der sonstigen Befunde setzt sich dabei hauptsächlich aus Oesophagitiden und Gastroenteritiden zusammen.
Faßt man die Gruppen Pap IV und Pap V zusammen, so fällt die zu hohe Einstufung der Veränderungen bei Soor und intestinaler Metaplasie auf, was dadurch erklärlich wird, daß diese Auffälligkeiten des öfteren als Nebenbefund bei Vorliegen eines malignen Tumors vermerkt worden waren.

4.0 Tumortyp und Bürstenzytologie

Die 115 histologisch gesicherten Malignome wurden, soweit dies nicht schon in der Erstbefundung geschehen war, nach der WHO-Klassifikation eingeteilt und mit den zytologischen Ergebnissen korreliert. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 dargestellt. Mittel- und geringgradig differenzierte Karzinome wurden in einer Gruppe zusammengefaßt.

Auffällig war die hohe diagnostische Genauigkeit in acht Fällen von hochdifferenzierten Magenkarzinomen. Hier fand sich kein einziges falsch-negatives Ergebnis.
Ein Beispiel der Zytologie und Histologie eines hochdifferenzierten Corpuskarzinoms zeigt Abb. 4a-d. Die Bürstenabstriche waren mit Pap V bewertet worden. Abb. 4a demonstriert einen Tumorzellverband, der besonders deutlich die unregelmäßige Anordnung der Zellen zeigt. In Abb. 4b findet sich eine kleine Tumorzellgruppe, die Zellen sind durch eine ausgeprägte Anisokaryose und -zytose charakterisiert. Die Kerne sind hyperchromatisch mit großen, z.T. bizarr geformten und in der Anzahl vermehrten Nukleolen. Die zugehörige Histologie zeigt das Bild eines hochdifferenzierten Tumors: in Abb. 4c eine zwischen normale Drüsen eingewachsene atypische Drüse mit Nekrose in der Lichtung, in Abb. 4d einen oberflächlich proliferierten atypischen Drüsenverband.

Auch bei den 24 mittel- und geringgradig differenzierten Karzinomen lag die Trefferquote mit 88 % noch deutlich über der durchschnittlichen Trefferquote von 78,3 %.
Entdifferenzierte, vor allem aber entdifferenziert-siegelringzellige und siegelringzellige Tumoren schnitten dagegen bedeutend schlechter ab. Bei den 24 entdifferenzierten Karzinomen betrug die Trefferquote 75 %, bei den 16 entdifferenziert-siegelringzelligen sank sie auf 69 %, und bei den 17 siegelringzelligen umfaßte sie 58 %. Besonders auffallend waren die entsprechend falsch-negativen Befunde, die bei Siegelringkarzinomen über 40 % erreichten.
Das bioptische Bild eines gering differenzierten siegelringzelligen Kar-

ZYTOLOGIE

TUMORHISTOLOGIE	Gesamt n	%	negativ n	%	verdächtig n	%	positiv n	%	Pap III/IV/V n	%
KARZINOME:										
hochdifferenzierte	8	(100)	-	-	3	(38)	5	(62)	8	(100)
mittel- bis gering-gradig differenzierte	24	(100)	3	(12)	4	(17)	17	(71)	21	(88)
entdifferenzierte	24	(100)	6	(25)	4	(17)	14	(58)	18	(75)
entdifferenziert-siegelringzellige	16	(100)	5	(31)	2	(12)	9	(56)	11	(69)
siegelringzellige	17	(100)	7	(42)	5	(29)	5	(29)	10	(58)
maligne LYMPHOME:	4	(100)	2	(50)	-	-	2	(50)	2	(50)
sonstige	22	(100)	2	(9)	3	(14)	17	(77)	20	(91)
Gesamt	115	(100)	25	(21,7)	21	(18,3)	69	(60,0)	90	(78,3)

Tab. 8: Bürstenzytologie maligner Tumoren des Magens und Tumortyp

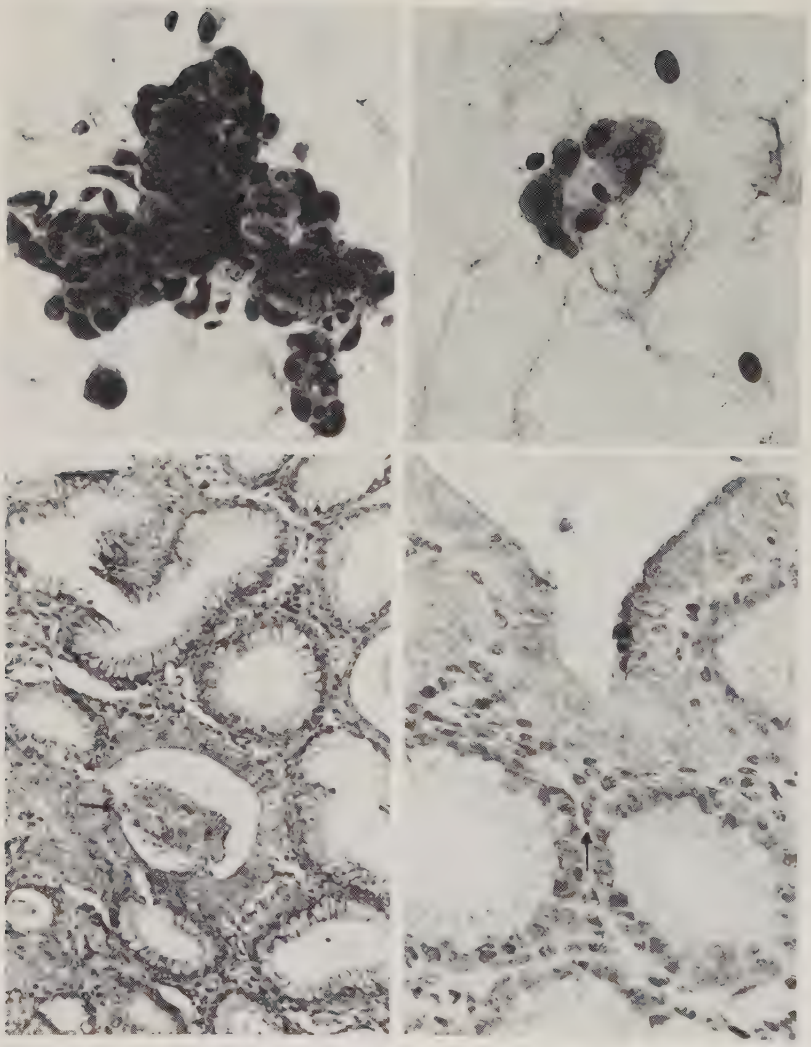


Abb. 4a-d: Hochdifferenziertes Corpuskarzinom. Oben links (Abb. 4a): größerer Tumorzellverband mit unregelmäßig angeordneten Zellen. Oben rechts (Abb. 4b): kleine Tumorzellgruppe mit ausgeprägter Anisokaryose und -zytose. Beide: MGG-Färbung, 600. Unten links (Abb.4c): atypische Drüse mit Nekrose in der Lichtung (↗), die zwischen normale Drüsen eingewachsen ist. Unten rechts (Abb. 4d): oberflächlich proliferierter atypischer Drüsenverband (↗). Beide: HE-Färbung, links: ×240, rechts: ×600.

zinoms zeigt Abb. 5a. Die zugehörigen Bürstenabstriche waren bei insgesamt spärlichem zellulären Material mit Pap II bewertet worden. Beim Nachmikroskopieren fanden sich hier einige Siegelringzellen (Abb. 5b+c), die ursprünglich infolge ihrer wenig eindrucksvollen Zellkernveränderungen unterbewertet worden waren.

Rechnerisch am schlechtesten waren die Ergebnisse bei der Gruppe der malignen Lymphome, die jedoch sehr klein war und nur vier Fälle umfaßte. Der zytologische Befund eines dieser Fälle, eines lymphoplasmozytoiden Immunozytoms wird in Abb. 6a+b gezeigt. Zur Bewertung Pap IV führten die einzeln liegenden netzig strukturierten größeren Kerne mit auffallenden Nukleolen, die z. T. ohne erkennbaren Plasmasaum sind, z. T. jedoch ein deutlich exzentrisch verteiltes Zytoplasma zeigen. Eine zweikernige solche Zelle ist in Abb. 6b zu sehen. Insgesamt ist das zytologische Erscheinungsbild gemischt, mit zahlreichen Lymphozyten, Granulozyten und Zelldetritus.
Dagegen zeigt das Resektat desselben Lymphoms histologisch ein relativ gleichförmiges Bild (Abb. 6c). Neben Lymphozyten finden sich plasmozytoide Geschwulstzellen, die einen etwas exzentrisch gelegenen Kern und typische oder angedeutete Radspeichenstruktur zeigen. Stellenweise sieht man auch etwas größere Zellen mit angedeutet blasigem Kern. Diese Zellen könnten Immunoblasten entsprechen. Sie ähneln sehr stark den für den Zytologen auffälligen Zellen. Die Biopsien waren in diesem Fall falsch-negativ gewesen.

Ein zweiter Fall zeigt die Zytologie eines immunoblastischen Sarkoms (Abb. 7a). Es finden sich reichlich einzeln liegende Zellen, sowie nackte, schollige bis hyperchromatische Zellkerne etwas unterschiedlicher Größe mit z. T. deutlich erkennbaren Nukleolen, außerdem sind einige mehrkernige Zellen beschrieben worden. Das Zytoplasma, sofern erhalten, ist recht schmal.

Die Biopsie enthielt tumorverdächtige Zellen, war jedoch aufgrund von Quetscheffekten nicht eindeutig zu beurteilen, sodaß die Diagnose erst anhand des Resektats gestellt werden konnte. Hier fand sich histologisch im Bereich eines Ulcusgrundes zwischen einem relativ dichten Gitterfasergerüst ein Rasen unreifer lymphatischer Zellen (Abb. 7b). Diese Zellen haben einen blasigen Kern, wobei das Kernchromatin schollig an den Rand kondensiert ist. Es finden sich zahlreiche Zellen mit vergrößertem Nukleolus, einige Geschwulstzellen ähneln unreifen Plasmazellen. Ferner finden sich immer wieder Mitosen.

Insgesamt war der Anteil der mit Pap III bewerteten Tumorfälle mit 38 % am höchsten bei den hochdifferenzierten Karzinomen und mit 29 % auch bei den Siegelringzellkarzinomen noch sehr hoch. In den anderen Gruppen lag dieser Anteil zwischen 12 % und 17 %. Im Durchschnitt betrug er 18,3 %.

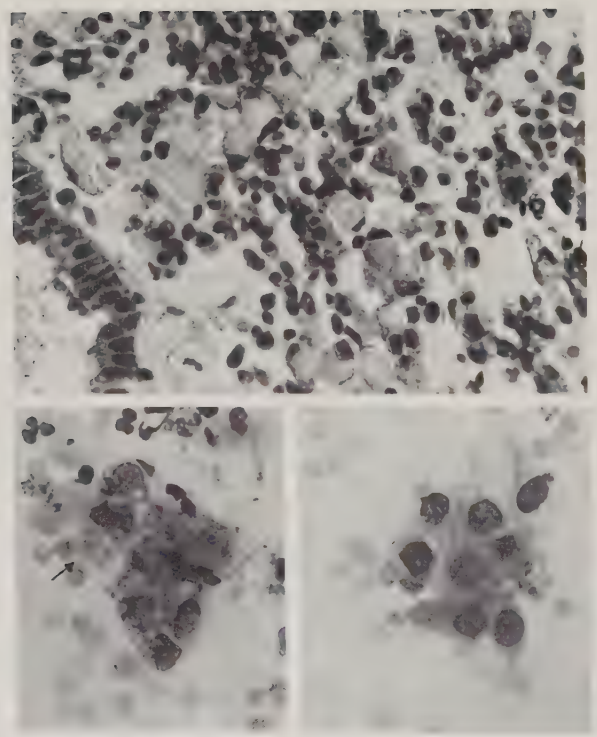
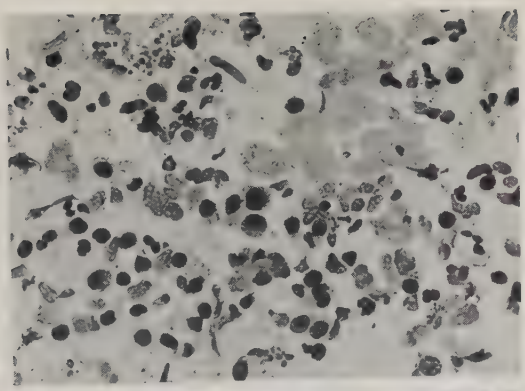
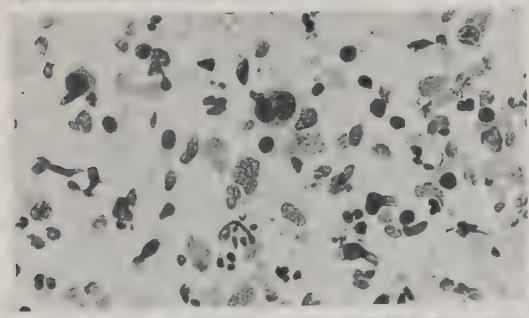


Abb. 5a-c: Gering differenziertes siegelringzelliges Karzinom. Oben (Abb. 5a): histologischer Befund; HE-Färbung, ×600. Unten (Abb. 5b+c): beim Nachmikroskopieren der Bürstenabstriche fanden sich einige Siegelringzellen (↗), die ursprünglich aufgrund ihrer wenig eindrucksvollen Kernveränderungen unterbewertet worden waren; Pap-Färbung, ×600.





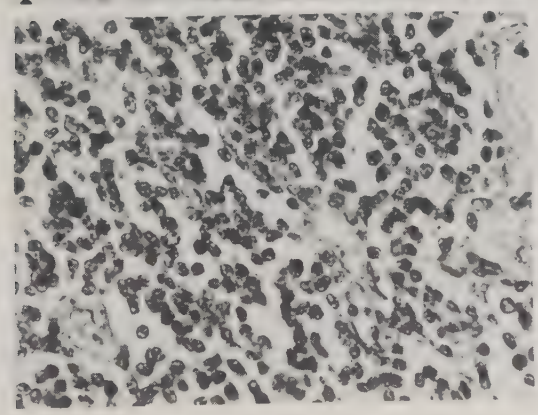


Abb. 6a-c: Lymphoplasmozytoides Immunozytom.

Abb. 6a: Zur Bewertung Pap IV führten die einzeln liegenden netzig strukturierten größeren Kerne mit auffallenden Nukleolen, die z.T. ohne erkennbaren Zytoplasmasaum sind, z.T. jedoch ein deutlich exzentrisch verteiltes Zytoplasma zeigen.

Abb. 6b: zeigt eine zweikernige solche Zelle.
Beide: Pap-Färbung, ×600.

Abb. 6c: zeigt ein relativ gleichförmiges Bild mit Lymphozyten und plasmozytoiden Geschwulstzellen; HE-Färbung, ×600.

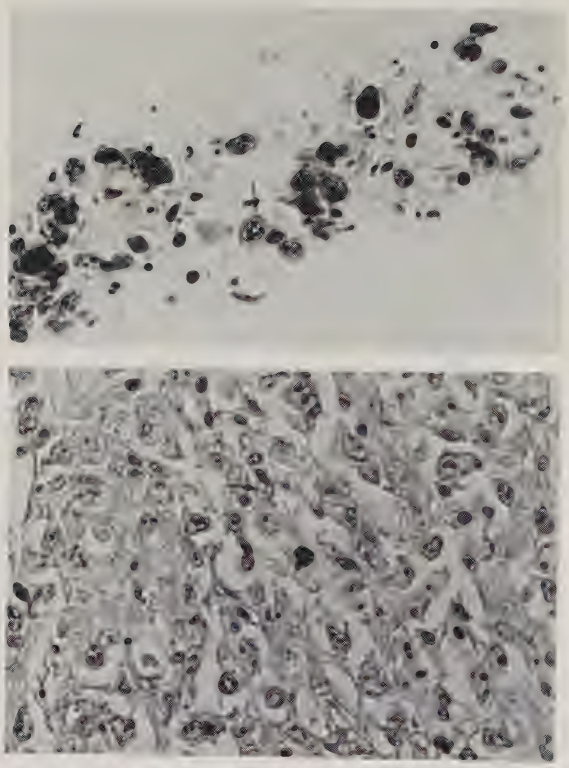


Abb. 7a+b: Immunoblastisches Sarkom. Oben (Abb. 7a): zytologisch finden sich reichlich einzeln liegende Zellen, sowie nackte, schollige bis hyperchromatische Zellkerne etwas unterschiedlicher Größe mit z. T. deutlich erkennbaren Nukleolen. Diese Zellen entsprechen Immunoblasten (↑); Pap-Färbung, ×600. Unten (Abb. 7b): der Resektat zeigt im Bereich des Ulcusgrundes zwischen einem relativ dichten Gitterfasergerüst einen Saum unreifer lymphatischer Zellen, entsprechend Immunoblasten (↑), im Zentrum eine Mitose; Giemsa-Färbung, ×600.

5.0 Tumorlokalisation und Bürstenzytologie

Bei den 115 histologisch gesicherten Malignomen wurde der Ort der Abstrich- bzw. Biopsieentnahme den zytologischen und bioptischen Ergebnissen gegenübergestellt. Die Korrelation zwischen zytologischen Ergebnissen und Tumorlokalisation zeigt Tab. 9.
Bei den Corpuskarzinomen, die mit 49 Fällen mit Abstand die größte Gruppe stellen, fanden sich die besten Ergebnisse. In nur 14 % der Fälle war die Zytologie falsch-negativ gewesen. Auch der Anteil der mit Pap III bewerteten Fälle war mit 12 % gering.
Bei 18 Cardiakarzinomen war die Rate der falsch-negativen Befunde mit 17 % ebenfalls gering, der Anteil der Pap III-Fälle deutlich höher. Er betrug 28 %.
Im Antrum-Bereich waren die Ergebnisse mit 21 % bzw. 25 % von 16 Fällen ähnlich.
Deutlich schlechter war die diagnostische Genauigkeit bei 13 Pylorustumoren. 31 % wurden durch die Zytologie nicht erkannt. Allerdings fanden sich nur wenige als verdächtig eingestufte Abstriche (8 %).
Mit Abstand am schlechtesten waren die Ergebnisse bei elf Anastomosekarzinomen (Tab. 10).

	ZYTOLOGIE			
TUMORTYP	positiv	verdächtig	negativ	Gesamt
KARZINOME:				
mittel- bis gering-gradig differenzierte	1	1	-	2
entdifferenzierte	1	-	1	2
entdifferenziert-siegelringzellige	-	-	2	2
siegelringzellige	-	1	2	3
Sonstige	-	1	1	2
Gesamt	2	3	6	11

Tab. 10: Elf Anastomosekarzinome - Tumortyp und Bürstenzytologie

Zytologie	Tumorlokalisation Cardia n	%	Corpus n	%	Antrum n	%	Pylorus n	%	Anastomose n	%	Gesamt n	%
	18		49		24		13		11		115	
negativ	3	(17)	7	(14)	5	(21)	4	(31)	6	(55)	25	(21,7)
verdächtig	5	(28)	6	(12)	6	(25)	1	(8)	3	(27)	21	(18,3)
positiv	10	(55)	36	(74)	13	(54)	8	(61)	2	(18)	69	(60,0)

Tab. 9: 115 gesicherte maligne Tumoren des Magens: Bürstenzytologie und Tumorlokalisation

Biopsie	Tumorlokalisation Cardia n	%	Corpus n	%	Antrum n	%	Pylorus n	%	Anastomose n	%	Gesamt n	%
	18		49		24		13		11		115	
negativ	3	(17)	5	(10)	2	(8)	1	(8)	1	(9)	12	(10,4)
nicht eindeutig	2	(11)	3	(6)	2	(8)	1	(8)	-	-	8	(7,0)
positiv	13	(72)	41	(84)	20	(84)	11	(84)	10	(91)	95	(82,6)

Tab. 11: 115 gesicherte maligne Tumoren des Magens: Biopsie und Tumorlokalisation

Hier wurden über die Hälfte der Tumoren (55 %) nicht durch die Zytologie erkannt. Dieses Ergebnis erklärt sich bei der Berücksichtigung der histologischen Typisierung. Von den sechs zytologisch falsch-negativ beurteilten Anastomosekarzinomen gehören immerhin vier in die Gruppe der siegelringzelligen bzw. entdifferenziert- siegelringzelligen Karzinome.

Zytologischer und histologischer Befund eines Anastomosekarzinoms sind in Abb. 8a-d einander gegenübergestellt. Die Biopsie (Abb. 8a) ergab ein teils siegelringzelliges, teils undifferenziertes Karzinom. Die Bürstenabstriche (Abb. 8b-d) - mit Pap II bewertet - zeigten bei der Kontrolle Tumorzellen, allerdings keine Siegelringzellen. Die plumpzylindrischen Zellen mit anisometrischen, scholligen Zellkernen enthalten auffallend große, bizarr geformte und in der Anzahl vermehrte Nukleolen bei wechselnd schmalem Zytoplasmasaum. Daneben finden sich ausgeprägte entzündliche Veränderungen, vereinzelt intraplasmatische Leukozyten und erosive Veränderungen, die als Ursache für die zurückhaltende Bewertung anzusehen sind.

Im Vergleich zu Tab. 9 zeigt Tab. 11 die bioptischen Ergebnisse korreliert mit der Tumorlokalisation. Deutlich am schlechtesten war die Ausbeute bei den 18 Cardiakarzinomen. 17 % wurden hier nicht erfaßt. Für die anderen Tumorlokalisationen liegt der Anteil der falsch-negativen Biopsien zwischen 8 % und 10 %. Im Gegensatz zur Zytologie schnitten gerade die Anastomosekarzinome mit einer Trefferquote von 91 % tumorpositiven Fällen deutlich am besten ab.

6.0 Falsch-positive Ergebnisse in Zytologie und Biopsie

Falsch-positive zytologische Ergebnisse fanden sich in 14 Fällen. Bei sieben der Fälle war ein Malignom operativ ausgeschlossen worden, bei sieben hatte eine klinische Beobachtung über einen Zeitraum von einem Monat bis zu zwei Jahren und ein- und mehrfache zytologische und histologische Kontrolluntersuchungen ein malignes Geschehen unwahrscheinlich gemacht. Unter Einbeziehung dieser 14 Fälle läßt sich für die Zytologie eine Sensitivität von 83,7 % errechnen.

Das Material der 14 Fälle wurde in zehn Fällen aus einem Ulcus ventriculi entnommen, zweimal hatte der Endoskopiker Magenerosionen gesehen, und in jeweils einem Fall lagen ein M. Ménétrier bzw. eine erosive Gastritis vor.
Bioptisch waren in sieben Fällen akute gastritische Veränderungen gefunden worden, fünf davon waren als erosiv-ulzerös gekennzeichnet worden. Zweimal hatte man eine chronische Oberflächengastritis gefunden,

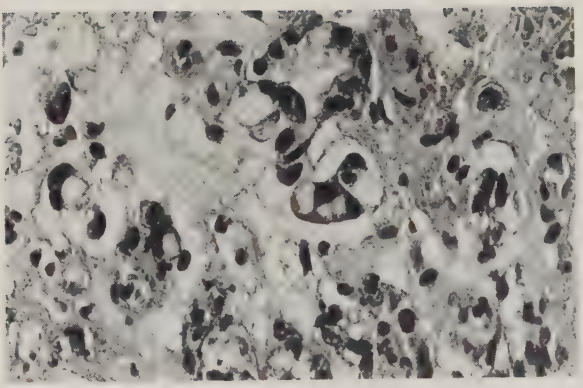


Abb. 8a-d: Anastomosekarzinom.

Abb. 8a: die Histologie zeigt ein teils siegelringzelliges, teils undifferenziertes Karzinom; HE-Färbung, ×600.

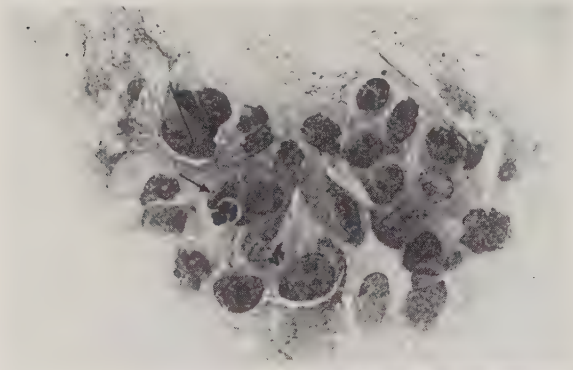
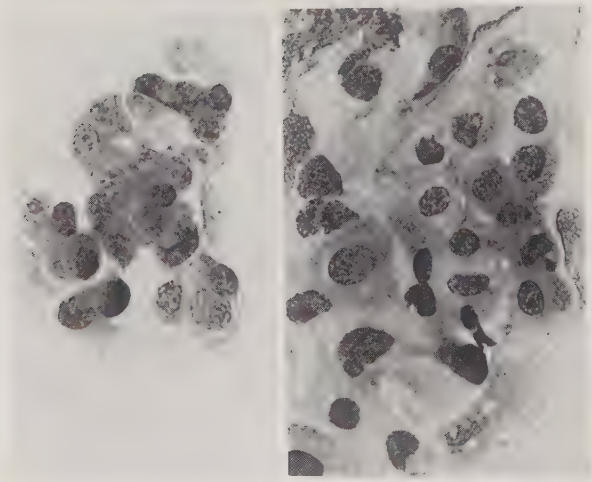


Abb. 8b-d: in den Bürstenabstrichen fanden sich bei der Kontrolle Tumorzellen, allerdings keine Siegelringzellen, außerdem ausgeprägte entzündliche Veränderungen, wie z.B. intrazelluläre Leukozyten (↗); Pap-Färbung, ×600.



viermal schwerere chronische gastritische Veränderungen, drei davon deutlich atrophisch, außerdem in einem Fall eine nicht näher charakterisierte Gastritis.
Zusätzlich wurde eine Erosion diagnostiziert, in vier Fällen lag Gewebe aus dem Ulcusgrundbereich vor, zweimal aus dem Ulcusrandbereich. Epitheldysplasien vom Schweregrad II wurden einmal, solche vom Schweregrad I zweimal und in zwei Fällen nicht näher charakterisierte Epitheldysplasien gefunden. Intestinale Metaplasie und foveoläre Hyperplasie wurden je zweimal in den histologischen Befunden beschrieben.

Die Abstrichentnahmestellen der falsch-positiven zytologischen Befunde bezogen auf die Zahl der Untersuchungen der entsprechenden Abschnitte zeigt Tab. 12. Falsch-positive Befunde wurden in 0,4 % - 3,1 % der jeweiligen Abstrichlokalisationen erhoben. Dabei waren falsch-positive Ergebnisse etwas häufiger aus dem Angulus-, dem Antrum- und Pylorus-Bereich als aus dem Cardia- und oberen Corpusbereich entnommen worden. Von einer Gastroenteroanastomose war dagegen nur einmal ein falsch-positiver Abstrich entnommen worden, obwohl Anastomoseabstriche fast ein Viertel aller Abstriche ausmachen.

	Falsch-positive Abstriche		Alle Abstriche	
	n	%	n	%
Sitz der Läsion	14	1,8	1217	(100)
Cardia	1	1,3	78	6,4
Corpus	5	1,2	431	35,4
Angulus	1	2,4	42	3,5
Antrum	2	1,6	124	10,2
präpyl./pylorisch	4	2,4	170	14,0
sonstige	-	-	91	7,5
Anastomose	1	0,4	281	23,1

Tab. 12 Falsch-positive Abstriche und ihr Entnahmeort

Ein Beispiel (Abb. 9a+b) zeigt Material aus einem Antrumulcus, dessen Malignität später ausgeschlossen wurde und das zytologisch mit Pap IV bewertet worden war. In Abb. 9a und Abb. 9b finden sich kleine Verbände mittelgroßer Zellen mit erheblich anisometrischen, z. T. scholligen Zellkernen, auffallend großen und in der Anzahl vermehrten Nukleolen, wechselnd schmalem, angedeutet zylindrischem, jedoch vielfach unscharf

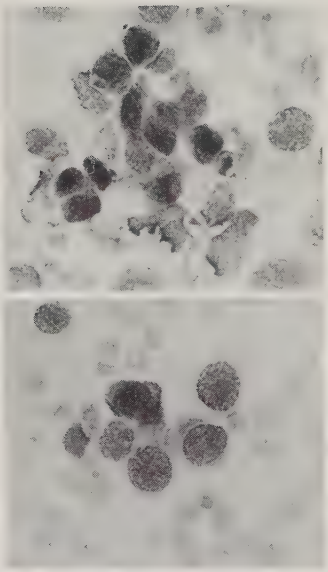


Abb. 9a+b: Antrumulcus. Zytologische Bewertung: Pap IV. Kleine Verbände mit erheblich anisometrischen, z. T. scholligen Zellkernen, auffallend großen und in der Anzahl vermehrten Nukleolen und wechselnd schmalem, teilweise unscharf begrenztem Zytoplasma. Die Malignität des Ulcus wurde später ausgeschlossen; Pap-Färbung, ×600.

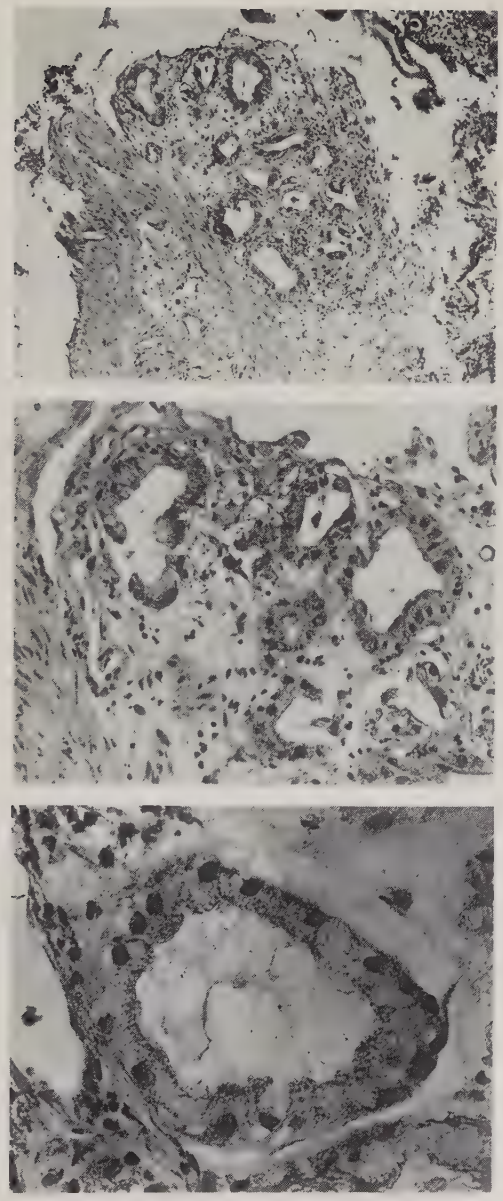


Abb. 10a-c: Falsch-positive Biopsie. Das ursprunglich fälschlich als Karzinom eingestufte Präparat weist lediglich schwerste Epitheldysplasien nach Bestrahlung auf; HE-Färbung, oben: ×90, Mitte: ×24, unten: ×600.

begrenztem Zytoplasmasaum.
Ein falsch-positiver histologischer Befund fand sich bei der Umbefundung einiger Tumoren im Sinne der WHO-Klassifikation. Das fälschlich als Karzinom eingestufte Präparat enthielt lediglich schwerste entzündliche Epitheldysplasien nach Bestrahlung (Abb. 10a-c). Bürstenzytologisch war der Fall mit Pap III bewertet worden.

7.0 Einige Besonderheiten im Gastrozytogramm

Anhand der 1217 verglichenen Bürstenabstriche und Biopsien wurde der Zusammenhang zwischen einigen Abweichungen des Gastrozytogramms und den ihnen zugrunde liegenden histologischen Veränderungen überprüft.

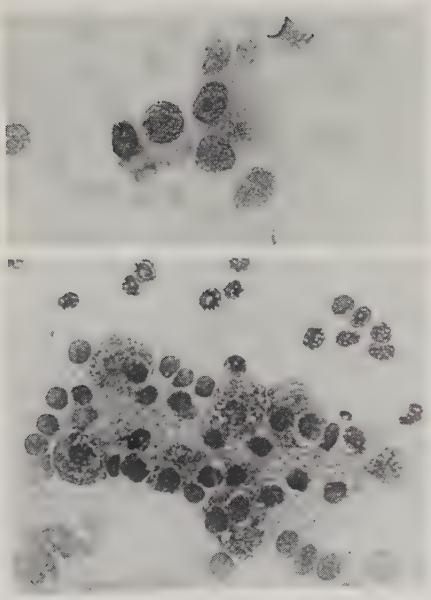
7.1 Ulcuszellen

Einen kleinen Zellverband mit sogenannten Ulcuszellen zeigt Abb. 11. Entscheidend für die Identifizierung ist der Nukleolus, der solitär, vergrößert, rund oder oval und scharf begrenzt in der Zellmitte liegt. Die Grenzen der einzelnen Zellen sind z. T. unscharf. Bei Durchsicht der zytologischen Befunde wurden 16 Fälle ermittelt, in denen Ulcuszellen registriert worden waren. Gastroskopisch war nur in zwölf dieser Fälle ein Ulcus ventriculi gesehen worden, die restlichen vier Abstriche stammten aus einem Polypen und in drei Fällen aus einem nach Billroth II operierten Magen. Die gleichzeitig entnommene Biopsie ergab nur fünfmal Ulcusgrundgewebe, dreimal Erosionen, sechsmal erosive Gastritis und einen hyperplastischen Polypen.
Die Größe der Ulzera, aus denen die Abstriche entnommen worden waren, war leider nicht mehr zu ermitteln. Insgesamt lag jedoch in 454 Fällen Material aus einem Ulcus und in 40 Fällen aus Erosionen vor.
Dies bedeutet, daß die Bezeichnung Ulcuszelle wenig zutreffend ist.

7.2 Haupt- und Belegzellen

Die seltenen Hauptzellen, die sich am besten in MGG-Färbung darstellen, sind plumpzylindrisch-polyedrisch, das Zytoplasma ist mit großen basophilen Granula ausgefüllt.
Ein Zellverband mit Belegzellen wird in Abb. 12 gezeigt, die großen polyedrisch-rundlichen Zellen haben einen kleinen exzentrischen Kern, das Zytoplasma ist mit feinen Granula gefüllt.

Die gastroskopische Kennzeichnung der Läsionen, aus denen die Abstriche stammen, findet sich in Tab. 13a. Es fiel auf, daß 20 von 34 Abstrichen mit Haupt- und/oder Belegzellen aus Anastomose und Restmagen operierter Mägen abgestrichen worden waren. Die Ergebnisse der jeweils an derselben Stelle entnommenen Biopsien finden sich in Tab. 13b. In 15 Fällen fanden sich histologisch atrophische Veränderungen des Magens.



oben: Abb. 11: kleiner Zellverband mit sogenannten Ulcuszellen; Pap-Färbung, x600.

unten: Abb. 12: Zellverband mit Belegzellen; Pap-Färbung, x600.

Gastroskopische Kennzeichnung der Läsion	Anzahl der Abstriche n=34
Ulcus ventriculi	4
Erosion	4
Malignom	2
Magenstumpf	14
Anastomose	6
Sonstiges	4

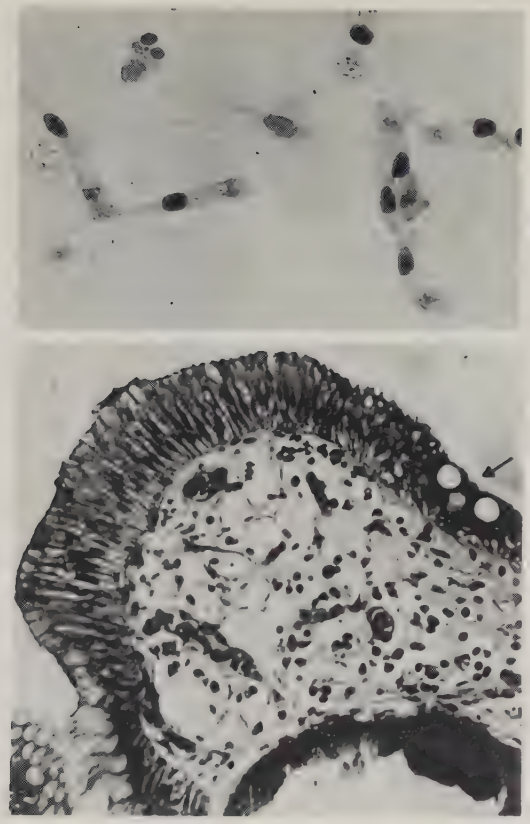
Tab. 13a: Gastroskopische Kennzeichnung der Läsionen, aus denen die Abstriche mit Corpusdrüsenzellen stammen

Bioptische Befunde	Anzahl der Biopsien n=34
akute oder chronische Gastritis ohne Atrophie	16
atrophische Schleimhautveränderungen	15
intestinale Metaplasie	2
Ulcusgrundgewebe	5
hämorrhagische Erosion	2
foveoläre Hyperplasie	8
leichte und mittelgradige Epitheldysplasien	3
Malignom	2

Tab. 13b: Ergebnisse der zu den Abstrichen mit Corpusdrüsenzellen gehörenden Biopsien

7.3 Intestinale Metaplasie

WITTE (1978) stellt als Kriterium für intestinale Metaplasie im Bürstenabstrich das Vorliegen von hochzylindrischen Epithelzellen mit Bürstensaum in den Vordergrund, dagegen seien Becherzellen allein kein Kriterium. In unserem Material fanden sich insgesamt 69 bürstenzytologische Befunde, in denen hochzylindrisches Epithel vermerkt worden war.



oben: Abb. 11a: einzeln liegende, hochzylindrische Epithelzellen des Magens als Zeichen einer intestinalen Metaplasie; MGG-Färbung, ×600.

unten: Abb. 11b: Magenschleimhaut mit regeneratorischer Hyperplasie gastraler Deckepithelien, am Rande ein kleiner Bezirk mit intestinaler Metaplasie (↗); HE-Färbung, ×310.

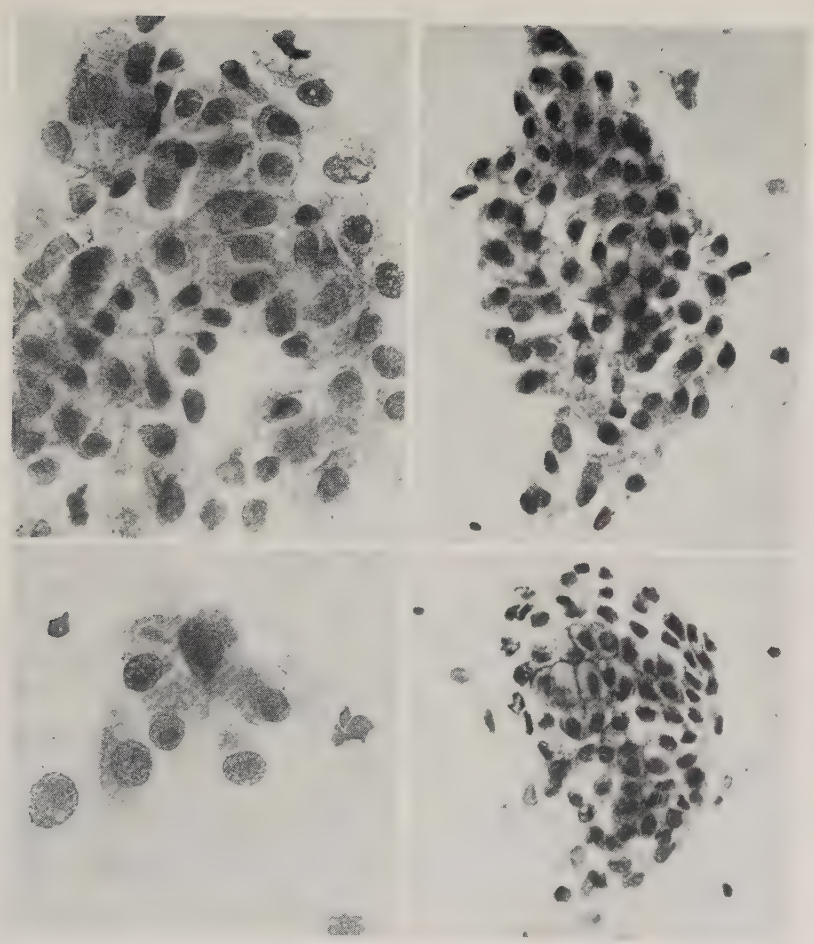
Ein Beispiel zeigt Abb. 13a. Abstriche aus Gastroenteroanastomosen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da hier abgestrichenes hochzylindrisches Epithel nicht als Ausdruck einer intestinalen Metaplasie gewertet werden kann. In den jeweils an derselben Stelle entnommenen Biopsien dagegen war nur 13mal eine intestinale Metaplasie vermerkt worden. Möglicherweise entsprechen die zytologisch gefundenen hochzylindrischen Epithelien zum größten Teil der regeneratorischen Hyperplasie unreifer gastraler Deckzellen, wie sie in Abb. 13b gezeigt wird.

7.4 Unregelmäßig angeordnete Zellverbände

Ein deutlich unregelmäßiger Zellverband aus einem Abstrich, der insgesamt mit Pap III bewertet worden war, findet sich in Abb. 14a. Zu dieser Beurteilung trugen sicher auch die nicht unerheblichen Kernveränderungen der Zellen bei (Abb. 14b). Im Vergleich dazu demonstrieren Abb. 14b+c regelmäßige Zellverbände aus einem mit Pap I bewerteten Präparat Es fanden sich 62 Abstriche mit dem Hinweis auf unregelmäßig angeordnete Zellverbände. Sie wurden in drei Gruppen unterteilt: u: leichte Unregelmäßigkeiten (21 Abstriche), u/r: neben einzelnen unregelmäßigen Zellverbänden überwiegen die regelmäßigen (8 Abstriche), U: stärkere Unregelmäßigkeiten (34 Abstriche). Um zu überprüfen, inwieweit das die Zellverbandsstruktur betreffende Kriterium mit den zytologischen Malignitätskriterien übereinstimmt, wurde der Pap-Wert der Abstriche mit den Zellverbandsunregelmäßigkeiten in Beziehung gesetzt. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung: schwere Störungen der Zellverbandsarchitektur fanden sich in Abstrichen, in denen auch andere Malignitätskriterien erfüllt sind (Tab. 14).

Anordnung der Zellen	Anzahl der Abstriche	Pap I	Pap II	Pap III	Pap IV	Pap V
leichte Unregelmäßigkeiten einzelne deutlich unregelmäßige Zellverbände	21	-	15	6	-	-
	8	-	2	3	1	2
stärkere Unregelmäßigkeiten	34	-	3	13	9	9
Gesamt	63	-	20	22	10	11

Tab. 14: Unregelmäßig angeordnete Zellen im Gastrozytogramm



Oben links: Abb. 14a: unregelmäßige Anordnung der Zellen im Verband; Pap III. Zu dieser Beurteilung trugen sicher auch die nicht unerheblichen Kernveränderungen der Zellen bei, s. unten links: Abb. 14b. Beide: Pap-Färbung, ×600.
Oben rechts u. unten rechts: Abb. 14c+d: Im Vergleich dazu regelmäßige Zellverbände aus einem mit Pap I bewerteten Präparat; MGG-Färbung, ×600, Pap-Färbung, ×240.

Die Ergebnisse der jeweils an derselben Stelle entnommenen Biopsien finden sich in Tab. 15.

Bioptische Befunde	u	%	u/r	%	U	%	Gesamt	%
GASTRITIDEN:								
akut bzw. akuter Schub	8	(35)	5	(22)	10	(43)	23	(100)
chronische Oberflächen -	3	(38)	1	(12)	4	(50)	8	"
chronisch	3	(50)	-	-	3	(50)	6	"
chronisch-atrophisch	6	(35)	2	(12)	9	(53)	17	"
sonstige	2	(50)	-	-	2	(50)	4	"
glanduläre Atrophie	5	(63)	1	(12)	2	(25)	8	"
intestinale Metaplasie	3	(27)	1	(9)	7	(64)	11	"
foveoläre Hyperplasie	5	(42)	2	(16)	5	(42)	12	"
Ulcusgrundgewebe	8	(38)	2	(10)	11	(52)	21	"
Erosion	1	(17)	2	(33)	3	(50)	6	"
Malignom	-	-	1+2	(14)	15+3	(86)	16+5[x]	"

[x] Das Malignom wurde bei vier Fällen histologisch erst bei einer Kontrolluntersuchung im weiteren Verlauf festgestellt, in einem Fall bestand zytologisch und klinisch-endoskopisch dringender Tumorverdacht, der jedoch histologisch nicht verifiziert wurde.

u: leichte Unregelmäßigkeiten
u/r: neben einzelnen unregelmäßigeren Verbänden überwiegen die regelmäßigen
U: starke Unregelmäßigkeiten bei der Anordnung im Verband

Tab. 15: Unregelmäßig angeordnete Zellverbände im Gastrozytogramm - Ergebnisse der zu den Abstrichen gehörenden Biopsien

IV. DISKUSSION

1.0 Das Magenkarzinom: einige Überlegungen zu Epidemiologie, Prognose und Früherkennung

Die Sterblichkeit an Magenkrebs zeigt in allen industrialisierten Ländern seit vielen Jahren eine deutlich abnehmende Häufigkeit. So sank die Mortalitätsrate für Männer in Deutschland von 59,3/100000 im Jahre 1955 auf 36,6/100000 im Jahre 1975; dennoch ist das Magenkarzinom auch in Deutschland noch immer einer der Tumoren mit hohem Anteil an der Krebsgesamtsterblichkeit beider Geschlechter, neben dem Bronchialkarzinom des Mannes und dem Mamma-Ca der Frau (FRENTZEL-BEYME et al., 1979). Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen unter 10 % und mehr als 50 % der Magenkarzinomträger sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem bereits inoperablen Zustand (GRUNDMANN, 1974).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Magenfrühkarzinom zu. Die Definition des Magenfrühkarzinoms (early gastric cancer) wurde 1962 durch die japanische Gesellschaft für Endoskopie eingeführt (zitiert nach::JOHANSEN, 1976). Kriterien des Frühkarzinoms sind die Beschränkung des Tumorwachstums auf Mukosa und Submukosa, ohne Berücksichtigung der flächenhaften Ausbreitung des Tumors und einer eventuellen Metastasierung.

Längere Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit Magenfrühkarzinomen zeigten, daß Magenfrühkarzinome insgesamt eine Tendenz zum langsamen Wachstum mit einer Verdoppelungszeit von zwei bis drei Jahren aufweisen. Das Frühkarzinom vom Typ I wird als das am langsamsten wachsende Magenkarzinom mit einer Verdoppelungszeit von 6,6 Jahren gefunden. Nicht selten aber zeigen Magenfrühkarzinome über Jahre hinaus keine signifikanten Größenveränderungen und kein Tiefenwachstum (YOSHII et al., 1980).

Wird bei einem Patienten ein Frühkarzinom entdeckt und operiert, so kann in vielen Fällen mit einer völligen Heilung gerechnet werden. In größeren japanischen Statistiken finden sich 5-Jahres-Überlebensraten von 80-94 % (HAYASHIDA und KIDOROKORO, 1969; YAMADA, 1975; HONDA, 1977). Prognostische Untersuchungen nichtjapanischer Untersucher sind bislang spärlich und wegen der geringen Fallzahl und meist relativ kurzen Beobachtungszeit nicht ohne weiteres vergleichbar (DOBROSCHKE et al., 1976; SCHLAG et al., 1979).

Angesichts der deprimierenden Situation in Bezug auf das infiltrierende Magenkarzinom und der andererseits so erfreulichen Prognose des Magenfrühkarzinoms muß es das erklärte Ziel jeder Magendiagnostik sein, auf die frühzeitige Erkennung der malignen Tumoren des Magens hinzuarbeiten.

Großangelegte Vorsorgeuntersuchungen einer klinisch unauffälligen Population im karzinomgefährdeten Alter sind bisher fast ausschließlich in Japan durchgeführt worden (ARIGA, 1967).
Von größerer praktischer Bedeutung ist die regelmäßige Kontrolle sogenannter Risikopatienten. RÖSCH (1978) zählt zu den Krankheitsbildern, bei denen mit gehäuftem Auftreten von Magenkarzinomen zu rechnen ist: die Perniziosa, den Morbus Ménétrier, den adenomtragenden Magen und den teilresezierten Magen. Die chronisch-atrophische Gastritis und das chronische Magengeschwür sind nur sehr bedingt dieser Gruppe zuzurechnen. Nach OEHLERT (1978) ist außerdem bei schweren Epitheldysplasien bei zunächst konservativem Vorgehen eine regelmäßige Kontrolle des Befundes angezeigt.
Aber auch ohne systematisches Vorgehen ließe sich durch größere Wachsamkeit im Einzelfall manches Magenkarzinom früher entdecken, wenn die Ärzte die Beschwerden der Patienten ernster nähmen. MILLER (1972) weist daraufhin, daß die Annahme, Frühkarzinome würden keine Beschwerden hervorrufen, ein Irrtum ist. Ulcusbeschwerden ohne sicheres Ulcus, atypische, unklare Oberbauchschmerzen ohne Befund sollten den Verdacht auf ein Mukosakarzinom lenken und entsprechende weitere Untersuchungen veranlassen. Es liegt also in der Hand des Arztes, verhängnisvolle Verzögerungen bis zur Diagnosestellung Karzinom zu verhindern.

Methodisch stehen neben Endoskopie und Radiologie die histologische und zytologische Diagnostik bei der Früherkennung der malignen Magentumoren im Vordergrund. Erst die klinische Zusammenschau der durch diese Methoden gewonnenen Befunde kann zu optimalen Ergebnissen führen.

2.0 Entwicklung der Zytodiagnostik des Magens

Die mikroskopische Untersuchung von Zellen aus dem Magen zur Diagnose von Magenkarzinomen ist keine neue Technik, erste Versuche wurden bereits im vergangenen Jahrhundert unternommen (ROSENBACH, 1882; REINEBOTH, 1897).
ROSENBACH machte im Jahre 1882 darauf aufmerksam, "daß der bis jetzt noch so seltene und fast als diagnostisches Curiosum angesehene Befund von Geschwulstpartikeln in den durch Erbrechen oder bei Anwendung der Magenpumpe entleerten Massen als constantes oder doch wenigstens sehr häufiges Vorkommen bei Magencarcinom zu betrachten ist". Man war sich aber weitgehend darüber einig, daß aus einzelnen Zellen die Diagnose eines Magenkrebses nicht zu stellen sei, da normale Magenzellen von tumorös entarteten nicht zu unterscheiden seien (REINEBOTH, 1897).
HEMMETER dagegen betonte im Jahre 1900, daß die Untersuchung jedes noch

so winzigen Gewebsstückchens aus dem Magen Aufschlüsse über das Vorliegen eines Karzinoms bringen könne, ja sogar die Untersuchung einzelner Zellen. Besonders betonte er dabei den diagnostischen Wert mitotischer Figuren. Zur Materialgewinnung benutzte er die sogenannte Curettage.

Die ersten erfolgreichen, rein zytologischen Untersuchungen der Magenspülflüssigkeit unternahm MARINI (1909) zu Beginn unseres Jahrhunderts. In seiner Untersuchung an 37 Fällen von Magenkarzinomen gelang es ihm in 32 der Fälle, einen positiven Befund von Geschwulstzellen zu erheben und das am frischen ungefärbten Präparat.

Schon sehr bald erkannte man, daß nicht die korrekte Zuordnung einer Zelle oder eines Gewebspartikels, die man unter dem Mikroskop sehen konnte und die Anwendung verschiedener Kriterien der Malignität - die dazu verlockten, einzelne Kriterien überzubewerten, - die größte Schwierigkeit darstellte, sondern daß sich die Gewinnung einer gewissen Menge repräsentativen Materials als problematisch erwies. So stand die Frage nach einfachen und für den Patienten schadlosen Techniken der Materialgewinnung bald im Vordergrund.
Dies, und das Problem einer wirklichen Früherkennung von Magenkarzinomen, also zu einem Zeitpunkt, wo Behandlung oder sogar Heilung noch möglich ist, sind zwei zentrale Problemkreise, die seit den ersten Anfängen der Zytodiagnostik des Magens um die Jahrhundertwende vielerlei Diskussionen ausgelöst haben und bis heute ihre Wichtigkeit für die klinische Zytologie bewahrt haben (GRUNZE und SPRIGGS, 1980).

Die rapide Entwicklung von Radiologie und Endoskopie in den folgenden Jahrzehnten ließ trotz der bahnbrechenden Ergebnisse Marinis die weitere Entwicklung der Zytologie stagnieren. Auch das Fehlen einer brauchbaren, leicht praktikablen Färbemethode wirkten sich als Hemmschuh aus (PROLLA und KIRSNER, 1972). Erst in den vierziger Jahren erlebte die Magenzytologie einen neuen Aufschwung durch die Anwendung der Tumorzelldiagnostik nach Papanicolaou auf dieses Organ (PAPANICOLAOU, 1946; PAPANICOLAOU und COOPER, 1947).
Die gezielte Materialgewinnung direkt aus einer Magenläsion wurde durch die Einführung von flexiblen Gastroskopen mit Fiberoptik sehr erleichtert (HIRSCHOWITZ et al., 1958). Die ungezielten "blinden" Methoden zur Gewinnung zytologischen Materials, die meist auf Magenspülung beruhten, sind weitgehend verlassen worden. Sie stellten für den Patienten einen zusätzlichen unangenehmen Eingriff dar, und nach vergleichenden Untersuchungen besitzen sie eine geringere diagnostische Aussagekraft (KASUGAI und KOBAYASHI, 1974).

Die verschiedensten Techniken zur Materialgewinnung unter optischer Kontrolle sind seither beschrieben und weiterentwickelt worden. Hier

nur eine unvollständige Aufzählung: lavage cytology under direct vision (KASUGAI, 1968), imprint smear cytology (YOSHII et al., 1970), salvage cytology (GRAHAM und SIJUT, 1979). Eine jede scheint in der Hand des erfahrenen Untersuchers ihren Wert zu haben, die veröffentlichten diagnostischen Genauigkeiten der verschiedenen Methoden stehen einander in nichts nach.

Die Bürstenzytologie, auf der die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse beruhen, wurde erstmals von AYRE und Mitarb. (1953) beschrieben. Vorteile dieser Methode gegenüber den Spültechniken sind nach PROLLA und KIRSNER (1972): Die Bürstenzytologie kann gleichzeitig mit der Endoskopie durchgeführt werden, die Prozedur eines zweiten Untersuchungsganges entfällt für Arzt und Patienten. Unter Sichtkontrolle läßt sich das zelluläre Material leicht und selektiv abbürsten. Der Zeitaufwand für die zytologische Materialgewinnung ist sehr gering, da die Läsion selektiv abgebürstet wird und die Abstriche insbesondere ohne Zentrifugierung schnell hergestellt werden können. Es werden zur Materialgewinnung keine speziell ausgebildeten Hilfskräfte, z.B. Zytologieassistenten benötigt, wie bei den "blinden" Spülmethoden. Die Abstriche enthalten reichlich guterhaltenes zelluläres Material aus der Läsion, wogegen Material aus der Umgebung nur in sehr geringem Maße vorhanden ist. Komplikationen bei Anwendung dieser Methode sind nicht bekannt.

Nach WITTE (1978) ist die Entnahme eines Bürstenabstrichs indiziert bei jeder makroskopisch erkennbaren umschriebenen Veränderung der Magenschleimhaut. Größe und Lokalisation oder endoskopischer Aspekt spielen dabei keine Rolle. Im Gegensatz zur Biopsie läßt sich zytologisches Material auch bei Vorliegen von Gerinnungsstörungen entnehmen.

Neue Verfahren der zytologischen Diagnostik beruhen auf DNS-Messungen mit Einzelzell- oder Durchflußfluoreszenzzytophotometrie (SPRENGER et al., 1974; PETROVA et al., 1980). Sie haben bisher aber noch keinen Eingang in die zytologische Routine-Diagnostik der Magen-Tumoren gefunden. Zwar erlaubt die Einzelzellzytophotometrie die Unterscheidung normaler oder entzündlicher Zellen von Tumorzellen, aber die Durchflußzytophotometrie, mit deren Hilfe große Zellpopulationen untersucht werden können und die alle Komponenten einer gemischten Zellpopulation gemäß ihrer relativen Häufigkeit erfaßt, wird erst dann weite Verwendung finden können, wenn es Methoden gibt, die eine Anreicherung atypischer Zellen routinemäßig erlauben (SPRENGER et al., 1974).

3.0 Kombinierte zytologisch-bioptische Diagnostik maligner Magentumoren

3.1 Diagnostische Genauigkeit

Über die diagnostische Genauigkeit der Magenbürstenzytologie sind zahlreiche Arbeiten erstellt worden. Die "Trefferquoten" in der Diagnostik von Magenkarzinomen liegen in der Literatur zwischen 96,2 und 68 % (Tab. 16) und damit z.T. über den von uns erzielten von 79,2 %. MAASS u. Mitarb. (1975) weisen daraufhin, daß fast alle diese Zusammenstellungen von zytologisch arbeitenden Gastroenterologen stammen. Materialentnahme, -verarbeitung und -beurteilung liegen also in einer Hand oder werden von einem Verantwortlichen überwacht. Die so erzielten Ergebnisse erscheinen zwar optimal, sind jedoch nicht frei von Einflüssen durch die klinische Verdachtsdiagnose zustande gekommen.

Autoren	Anzahl der Malignome	Treffer in %
KOBAYASHI u. Mitarb., 1970b	26	96,2
LIAVAG u. Mitarb., 1971	27	77,8
PANTUCEK, 1973	35	85,7
CLODI, 1974	36	80,6
SERCK-HANSSEN u. Mitarb., 1974	56	88,0
WEIDENHILLER, 1974b	59	86,4
MAASS u. Mitarb., 1975	194	68,0
SMITHIES u. Mitarb., 1975a	33	84,8
WITZEL u. Mitarb., 1976	100	85,0
BAJTAI u. Mitarb., 1977	82	89,0
FLADERER u. Mitarb., 1977	50	88,0
PROLLA u. Mitarb., 1977	183	84,7
SIMON u. Mitarb., 1977	72	79,1
KASUGAI u. Mitarb., 1978	182	78,0
KOBAYASHI u. KASUGAI, 1978	93	83,8
RACHAIL-ARNOUX u. Mitarb., 1978	114	86,0
WITTE, 1978	200	88,5
KEIGHLEY u. Mitarb., 1979	111	87,0
MONES, 1979	515	92,2

Tab. 16: Zytodiagnostik maligner Magentumoren - Ergebnisse verschiedener Autoren, die mit Bürstenzytologie arbeiten.

Ferner ergibt sich hier für die Praxis das Problem der Kontinuität zytologischer Arbeit. Verläßt nämlich ein zytologisch tätiger Kliniker das Haus, an dem er sein Spezialgebiet vielleicht mit durchschlagendem diagnostischem Erfolg eingeführt hat, so bricht die Diagnostik in die-

sem Bereich in der Regel wieder zusammen (PFITZER, 1980).

Mit zunehmender Ausbreitung der Gastroskopie ist ein solches Vorgehen praktisch aber kaum noch durchführbar. So stammt das in dieser Arbeit vorgelegte Material von verschiedenen Einsendern, wie dies in der gynäkologischen Zytologie schon lange die Regel ist. Das Problem der Einsendezytologie besteht darin,daß ihre Ergebnisse immer nur so gut sein können wie die Endoskopiker, denen sie ihr Material verdankt (MAASS et al., 1975). Die Fähigkeit des Endoskopikers, den Magen vollständig zu erfassen, eine suspekte Stelle zu erkennen und von ihr gezielt Material zu entnehmen, ist dabei von entscheidender Bedeutung (WITTE, 1978). MAASS u. Mitarb. (1975) zeigten, daß abhängig von der Endoskopieerfahrung des Einsenders - und damit abhängig vom "sampling error" - deutliche Unterschiede in den zytologischen Ergebnissen bei malignen Tumoren auftraten. Die Ergebnisse der Einsendezytologie müssen also von vornherein schlechter als die Ergebnisse der anderen Serien sein, die von einem erfahrenen Endoskopiker selbst ausgewertet wurden.

Auf einen methodischen Faktor, der die Ergebnisse der Bürstenzytologie negativ beeinflußt, wiesen KEIGHLEY u. Mitarb. (1979) hin. Sie fanden signifikant bessere Ergebnisse, wenn die Bürstenzytologie vor der Biopsie entnommen wurde als bei Abstrichen, die nach der Biopsie abgebürstet worden waren. WIENDL u. Mitarb. (1974) kommen zu ähnlichen Ergebnissen bei Entnahme der Abstriche nach der Biopsie und führen diese auf die Blutungen nach Biopsieentnahme zurück.

Die meisten Endoskopiker bevorzugen aber trotzdem die Reihenfolge: erst Biopsieentnahme, anschließend Gewinnung von Bürstenabstrichen, denn die Blutungen nach Biopsieentnahme sind für die Gewinnung von bürstenzytologischem Material zwar störend, umgekehrt aber machen die Blutungen nach Abbürstung einer Läsion die gezielte Entnahme der Biopsien nahezu unmöglich.
Ein nicht zu unterschätzender Vorteil bei diesem Vorgehen ist die Erreichbarkeit auch tiefliegender Zellverbände durch die Bürste.
Das dieser Arbeit zugrundeliegende zytologische Material wurde grundsätzlich nach der Entnahme der Biopsien abgebürstet, wodurch sich möglicherweise der größere Anteil an bioptisch tumorpositiven Befunden erklären läßt.

3.2 Diagnostischer Stellenwert der Bürstenzytologie
Für die Beurteilung der Bürstenzytologie im Vergleich zur Biopsie ist nicht nur die Frage der durch sie erzielten diagnostischen Genauigkeit von Bedeutung, sondern auch die Möglichkeit, durch die Zytologie Zusatzinformation zu gewinnen. Während KIIL u. Mitarb. (1979) diese Möglichkeit verneinen, verwenden KASUGAI u. Mitarb. (1978) die Bürstenzytologie in diagnostisch zweiter Linie in Fällen mit negativen Biopsieergeb-

nissen und in Fällen mit stenotischen Veränderungen des Magens, in denen die Biopsiezange den Tumor nicht erreicht.
Die meisten Untersucher betonen dagegen, daß erst die Kombination von zytologischen und histologischen Befunden zu einer optimalen Tumorentdeckungsrate führt, da durch die kumulative Verwendung beider Methoden die Anzahl der Sammelfehler beträchtlich verringert wird und Vorteile der einen Methode die Schwächen der anderen kompensieren (WIENDL et al., 1974; PANTUCEK, 1973; AUSTERHOFF et al., 1976; HAUSAMEN et al., 1977; PROLLA et al., 1977; KOBAYASHI und KASUGAI, 1978; RACHAIL-ARNOUX et al., 1978; KEIGHLEY et al., 1979).

Schon WIENDL u. Mitarb. (1974) heben in diesem Zusammenhang hervor, daß die Bürste, mit der Material flächenhaft aus einer Läsion abgestrichen wird, Information über ein wesentlich größeres Areal gibt als die punktuell entnommene Biopsie. So können auch kleine karzinomatöse Bezirke mit flächenhaften Nekrosen an der Oberfläche entdeckt werden. So erscheint die Argumentation von OSTERTAG, ATAY und GEORGII (1973) sowie GEORGII (1973), die zur zytologischen Untersuchung Abtupfpräparate aus den frischen, ungefärbten Biopsien gewinnen und betonen, daß diese Methode keinerlei Nachteile gegenüber einer Gewebsentnahme mit der Bürste erkennen lasse, nicht ganz einleuchtend, da sie so auf den Vorteil einer flächenhaften Materialgewinnung verzichten.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse unterstreichen sehr deutlich den diagnostischen Gewinn durch die Verwendung von Magenbürstenzytologie. In 10 % der Tumorfälle war zuerst allein die Zytologie positiv, im Vergleich dazu betrug der Anteil der allein durch Zytologie entdeckten Magentumoren bei MAASS u. Mitarb. (1975) 3,6 %, bei WEIDENHILLER (1974a) 7,8 %, bei WIENDL u. Mitarb. (1974) 9,5 % und bei WITTE (1978) 16,6 %.

Eine kumulative diagnostische Genauigkeit läßt sich aus methodischen Gründen anhand unseres Materials nicht kontrollieren, da Tumorfälle, in denen Zytologie und Histologie negativ waren, nicht erfaßt wurden. In einer früheren, begrenzten klinischen Studie in Zusammenarbeit mit unserem Institut wurde sie mit 84 % angegeben (AUSTERHOFF et al., 1976); bei anderen Autoren liegt sie zwischen 88 % und 100 % (PANTUCEK, 1973; CLODI, 1974; PROLLA et al., 1977; SIMON et al., 1977; KASUGAI et al., 1978; KOBAYASHI und KASUGAI, 1978; RACHAIL-ARNOUX et al., 1978; KEIGHLEY et al., 1979).

3.3 Falsch-positive Befunde
Im Vergleich zur Biopsie, wo solche Befunde nur vereinzelt erhoben werden, weist die Bürstenzytologie einen gewissen Anteil an sogenannten falsch-positiven Befunden auf, d.h. Fälle, in denen zytologisch Tumorzellen oder hochgradig tumorverdächtige Zellen im Präparat diagnostiziert

wurden, während klinisch ein Tumor nicht nachzuweisen ist. Eine endgültige Entscheidung darüber, ob ein Tumor vorliegt oder nicht, läßt sich nur schwer fällen. WITTE (1977) weist daraufhin, daß Katamnesen hierzu kaum geeignet sind, da der zeitliche Krankheitsverlauf eines Magenfrühkarzinoms über viele Jahre gehen kann. Ferner weiß man aus der gynäkologischen Zytologie, daß Spontanheilungen von Carcinoma in situ durch Abstoßung bzw. Abstreichen der Bezirke in Einzelfällen vorkommen. Darüberhinaus kann eine positive Zytologie schon einige Jahre vor dem Auftreten eines manifesten Karzinoms auftauchen (WINAWER et al., 1976). GRAHAM und SPJUT (1979) ziehen daraus den Schluß, daß sogenannte falsch-positive Zytologie zu sehr sorgfältigen Nachsorgeuntersuchungen verpflichten sollte, da sie nicht falsch ist.

Als Ursache für einen solchen fälschlichen zytologischen Tumorbefund sehen LIAVAG u. Mitarb. (1971), SERCK-HANSSEN u. Mitarb. (1974), WEIDENHILLER (1974a), MAASS u. Mitarb. (1975), SMITHIES u. Mitarb. (1975b) und HUGHES u. Mitarb. (1978) die Fehldeutung von Regeneratepithel aus Ulzera an. Auch das Vorliegen von Mitosen im zytologischen Präparat - als stark suggestives Kriterium - darf allein nicht im Sinne der Malignität interpretiert werden (KOBAYASHI et al., 1970a). WITTE (1977) betont, daß die zytologischen Merkmale der als "borderline-lesions" beschriebenen Läsionen von Tumorzellen nicht zu unterscheiden sind. Auch das Vorliegen einer chronischen Gastritis kann zur Überbewertung des zytologischen Befundes führen (SMITH-FOUSHEE et al., 1969). Ferner fanden MAASS u. Mitarb. (1975) falsch-positive Bewertungen bei ausgeprägt degenerativ und autolytisch verändertem Zellmaterial und schlagen deshalb vor, solche Präparate in die Kategorie "technisch unbrauchbar" einzuordnen.

Fast alle Autoren geben ihre falsch-positiven Ergebnisse als prozentualen Anteil der klinisch-gutartigen bzw. histologisch-negativen Fälle an. PROLLA und KIRSNER (1972) weisen daraufhin, daß hiermit die Spezifität der Methode nur scheinbar erfaßt wird. Je größer der Anteil an klinisch unauffälligen Fällen, um so niedriger der prozentuale Anteil an falsch-positiven Befunden.

In den eigenen Ergebnisse fanden sich 14 sogenannte falsch-positive zytologische Befunde. Unter Berücksichtigung dieser 14 Fälle ließ sich eine Spezifität (Verhältnis von positiver Zytologie bei Malignom zu positiver Zytologie insgesamt) von 83,7 % errechnen. Aus den in der Literatur dargestellten Zahlen lassen sich ähnliche Prozentzahlen ableiten. Nur zwei Untersucher erreichen eine Spezifität über 90 % (SERCK-HANSSEN et al., 1974; FLADERER et al., 1977), bei den anderen streuten die Ergebnisse zwischen 88 % und 83 % (KOBAYASHI et al., 1970a; LIAVAG et al., 1971; PANTUCEK, 1973; CLODI, 1974; WEIDENHILLER, 1974b; MAASS et al., 1975; SMITHIES et al., 1975a, WITTE, 1978).

Die in unseren Ergebnissen bestehende Diskrepanz zwischen der niedrigeren diagnostischen Genauigkeit bzw. Sensitivität der Zytologie und der im Vergleich zur Literatur ähnlichen Spezifität unterstreicht noch einmal die Probleme der Einsendezytologie.

Neben den - auch von anderen Autoren betonten - Schwierigkeiten bei der Bewertung von Regeneratepithel aus Ulzera und von chronischen Gastritiden zeigte sich in unserem Material, daß vielfach gerade akute entzündliche Veränderungen zu einer Überbewertung des zytologischen Befundes führten. Dabei war auffällig, daß bei Abstrichen aus dem oft durch starke entzündliche Veränderungen gekennzeichneten Gebiet der Gastroenteroanastomose nur ein einziger falsch-positiver Befund erhoben wurde, trotz eines hohen prozentualen Anteils an Anastomoseabstrichen in unserem Untersuchungsmaterial. Das Wissen des Untersuchers um die Gefahr der Überinterpretation verhinderte also die Fehldeutung weitgehend.

3.4 Falsch-negative Befunde

Falsch-negative zytologische Befunde werden z.T. aufgrund technischer Fehler erhoben: zu viel Blut im Abstrich, Austrocknung des Materials, schlechte Fixierung, autolytisches oder ungenügendes Material sind dafür anzuschuldigen (WIENDL et al., 1974).

Bestimmte Tumorwachstumsformen entziehen sich gern der zytologischen Diagnostik: submukös wachsende Tumoren (LIAVAG et al., 1971), szirrhöse Karzinome (CARNEY, 1971; WIENDL et al., 1974), diffuse, oberflächlich wenig auffällige Veränderungen (PANTUCEK, 1973), aber auch große, ulzerierende zerfallende Tumoren (HALTER et al., 1970; WITTE, 1977). Ferner können cardianaher und präpylorischer Sitz eines Tumors die Diagnostik erschweren (MAASS et al., 1975; PANTUCEK, 1973). Cardianaher Sitz eines Tumors erschwerte auch in unserem Material sowohl die zytologische als auch die bioptische Diagnostik: bei den Bürstenabstrichen fand sich neben einem nicht sehr hohen Anteil (16,7 %) an falsch-negativen Befunden ein relativ großer Anteil an mit Pap III befundeten Abstrichen (27,8 %), bei den Biopsien fanden sich hier deutlich die schlechtesten Ergebnisse (16,7 % falsch-negative) im Vergleich zu den anderen Tumorlokalisationen, so daß die für diesen Bereich beschriebenen technischen Schwierigkeiten - trotz Anwendung flexibler Gastroskope - immer noch eine gewisse Bedeutung zu haben scheinen.

Der Einfluß des histologischen Tumortyps auf die Rate der falsch-negativen Befunde wird unterschiedlich bewertet: LIAVAG u. Mitarb. (1971) betonen die Schwierigkeit, hochdifferenzierte Adenokarzinome zu diagnostizieren, MAASS u. Mitarb. (1975) nennen die Diagnose von anaplastischen Karzinomen und Sarkomen problematisch. In unserem Material ergaben

sich entgegen unseren Erwartungen keine besonderen Schwierigkeiten in der Diagnostik hochdifferenzierter Karzinome. Hier fand sich kein einziger zytologisch falsch-negativer Befund. Hauptgrund hierfür war das primär histologische Kriterium der gestörten Anordnung der Zellen in den abgestrichenen kleinen Gewebsverbänden. Sein Wert wird hier besonders deutlich. Mit Ablösung der Magenspültechniken durch die Bürstenzytologie kann dieses Kriterium stärker als bisher Eingang in die zytologische Tumordiagnostik finden.
Die größten Probleme für die Zytologie traten bei der Diagnostik von Siegelringkarzinomen auf, eine Schwierigkeit, die auch ATAY und OSTERTAG (1980) betonen. 42 % aller Siegelringkarzinome waren zytologisch nicht erkannt worden. Als Ursache dafür dürfte die Tatsache anzusprechen sein, daß die zytologischen Malignitätskriterien auf den randständigen Kern der Siegelringzellen nur schlecht anzuwenden sind und diese des öfteren mit abgerundeten Becherzellen verwechselt werden. Problematisch für die Zytologie erwiesen sich ferner die Anastomosekarzinome mit 54,5 % falsch-negativen Befunden. Dieses Ergebnis erklärt sich z. T. durch die hier vorliegenden Tumortypen. Von den sechs zytologisch falsch-negativen Anastomose-Karzinomen waren immerhin zwei siegelringzellig und zwei entdifferenziert-siegelringzellig. Aber wohl auch das Wissen um die hier oft vorliegenden entzündlichen Veränderungen führte zu einer Unterbewertung der aus diesem Gebiet stammenden Tumorabstriche.

Zu falsch-negativen Ergebnissen der histologischen Methode kommt es nach WIENDL u. Mitarb. (1974) durch die limitierte Partikelgröße der Biopsate, die zur Folge hat, daß gerade bei umschriebenen Karzinomfoci - innerhalb eines ulzerierten Karzinoms - oft nur karzinomfreies Material gegriffen wird, außerdem durch das Abrutschen der Zange, wenn der Aufblick auf pathologische Strukturen nur tangential möglich ist und bei submuköser Lage des Tumors.

3.5 Frühkarzinome
Im eigenen Material ist der Anteil der Frühkarzinome zu gering, um eine statistische Aussage zu treffen.
In japanischen Zentren liegen die Entdeckungsraten für Frühkarzinome zwischen 20 % und 40 % der diagnostizierten Magenkarzinome (KOBORI et al., 1979; MASUDA, 1970). Im europäischen Durchschnitt ist nach einer Umfrage in den nationalen Gesellschaften für gastrointestinale Endoskopie der Anteil der Frühkarzinome mit 6,3 % deutlich geringer (MILLER und FROELICHER, 1978). Einige Zentren liegen aber weit über dieser Zahl. SEIFERT u. Mitarb. (1979) zeigten, daß mit zunehmender Erfahrung und verbesserter Diagnostik der Anteil der Frühkarzinome

an der Gesamtzahl der diagnostizierten Karzinome, der im Jahre 1970 in ihrem Untersuchungsgut noch 10 % betrug, 1974 schon auf 16 % anstieg und 1978 dann 22 % erreichte. Auch andere deutsche Autoren verzeichneten im Laufe der Jahre deutliche Anstiege der Frühkarzinomshäufigkeit in ihrem Untersuchungsgut (DOBROSCHKE et al., 1976).

KOBAYASHI u. Mitarb. (1970b),CLASSEN und RÖSCH (1974), PROLLA,(1974) und ATAY und OSTERTAG (1980) erzielten in der Diagnostik von Frühkarzinomen die besten Ergebnisse in der Kombination von Radiologie, Endoskopie, Biopsie und Zytologie. HENNING und WITTE (1968) betonen besonders die Bedeutung der Zytologie bei kleinen neoplastischen Prozessen mit starker Zellabschilferung. HUSAIN (1976) findet keine Unterschiede in der Zytologie von Oberflächenkarzinomen im Gegensatz zu der von fortgeschrittenen Tumoren. Frühkarzinome sind nach seiner Auffassung eher leichter zu identifizieren als andere wegen ihres geringeren Anteils an nekrotischen und entzündlichen Veränderungen.

3.6 Maligne Lymphome

Die Diagnose von malignen Lymphomen ist zytologisch und bioptisch schwierig: der Tumor wächst oft in der Submukosa und erreicht die Schleimhautoberfläche erst spät (CABRE-FIOL et al., 1978; RÖSCH et al., 1971). Große Ulzera sind mit nekrotischem Material bedeckt (CABRE-FIOL et al., 1978). Erschwerend für die Zytodiagnostik kommt hinzu, daß gelegentlich nur reife Lymphozyten im Abstrich auftauchen; maligne Zellen können übersehen werden, weil sie klein sind und entweder allein oder in kleinen Gruppen auftreten. In einigen Fällen kann die Unterscheidung zwischen kleinzelligem anaplastischem Karzinom und Lymphom schwierig sein (CABRE-FIOL et al., 1978), wie dies auch auf die Schilddrüsenzytologie zutrifft.

Bioptisch ist eine genaue Typisierung maligner Lymphome wegen der häufig vorliegenden Quetschungsartefakte in vielen Fällen unmöglich (BORCHARD, 1981). Außerdem erweist sich hier die Differentialdiagnose zwischen reaktiver lymphatischer Hyperplasie bei chronisch-atrophischer Gastritis und malignem Lymphom oft als problematisch (RÖSCH et al., 1971). Auch in der Zytologie können derartige Pseudolymphome zu Fehldiagnosen führen (PROLLA und KIRSNER, 1972). PROLLA u. KIRSNER (1972) und CABRE-FIOL u. Mitarb. (1978) halten es für äußerst schwierig, zytologisch einzelne Lymphomtypen zuverlässig zu differenzieren. RILKE u. Mitarb. (1978) gelang es jedoch,ausgehend von bürstenzytologischen Abstrichen 20 von 25 malignen Lymphomen im Sinne der Kieler Klassifikation einzuordnen.

Die im eigenen Material vorliegende Anzahl von vier malignen Lymphomen ist zu klein, um daraus Schlußfolgerungen ziehen zu können.

Die diagnostischen Schwierigkeiten für Zytologie und Histologie zeichnen sich allerdings auch bei der geringen Anzahl schon deutlich ab. In den beiden zytologisch tumorpositiven Fällen fiel auf, daß Tumorzytologie und bioptisches Bild sich nicht eindeutig entsprachen. Dies ist eine Beobachtung, auf die auch PROLLA und KIRSNER (1972) hinweisen und damit erklären, daß die histologische Klassifikation auf dem prädominierenden Zelltyp basiert, das Lymphom aber mit ganz wenigen Ausnahmen ein gemischtes Zellbild zeigt und sich im zytologischen Abstrich oft nur bestimmte Anteile dieses Spektrums wiederfinden.

4.0 Malignitätsskala nach Papanicolaou und bioptischer Befund

WITTE (1978) betont, daß die Aufgabe der Zytologie am Magen wie auch an anderen Organan vornehmlich die Erkennung maligner Tumoren ist. Die Kriterien zur Erkennung von Tumorzellen sind im Prinzip organunabhängig. "In der praktischen Diagnostik treten jedoch die organspezifischen, meist entzündlich bedingten Zellveränderungen hinzu, die gerade im Magen sehr häufig und vielgestaltig sind. Ihre Kenntnis ist für die Abgrenzung gegenüber den Tumorzellen wichtig."

Die nachstehend angeführte Bewertung zytomorphologisch erfaßbarer Fakten bedient sich der Einteilung von Papanicolaou (PAPANICOLAOU, 1954). Sie wurde zwar für die Beurteilung gynäkologischer Präparate entwickelt, und ihre Anwendung auf andere Organherkünfte wird gelegentlich abgelehnt (WIED, 1974); trotzdem erleichtert sie nach unserer Erfahrung die Verständigung mit dem Einsender.

Dabei bedeutet:
Pap I: normales Zellbild
Pap II: Zellanomalien, jedoch keine tumorverdächtigen Zellen. In diese Gruppe fällt das ganze Mosaik der entzündlichen und ulzerösen Veränderungen der Magenschleimhaut
Pap III: nicht eindeutig tumorverdächtige Zellen, z. B. bei chronischen, atrophisierenden und progressiven Umbaugastritiden
Pap IV: hochgradig tumorverdächtige Zellen
Pap V: Tumorzellen

In dieser Arbeit wurde nun versucht darzustellen, wie oft sich tatsächlich ein vorliegender histologischer Befund in der zytologischen Bewertung nach Papanicolaou widerspiegelt.
Sowohl bei den verschiedenen Gastritiden, als auch bei den erosiv-ulzerösen Veränderungen zeigte sich eine gute Übereinstimmung, denn die Häufigkeitsmaxima lagen in allen Gruppen bei Pap II, allerdings unabhängig von Art und Schwere der Gastritis.

In einer vergleichbaren Studie hatten CRESPI u. Mitarb. (1974) die histologischen Befunde: normale Schleimhaut, Oberflächengastritis, mäßige atrophische Gastritis, stark atrophische Gastritis und Magenatrophie dem Grad der zytologischen Veränderungen des Deckepithels gegenübergestellt. Sie fanden eine eindeutige Korrelation zwischen der Schwere der zytologischen Veränderungen, die sie in Grad 0 (normal) bis Grad IV (Perniziosazellen) einteilten und der Schwere der Gastritis. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Befunde nur zum Teil: die Oberflächengastritis zeigte häufig ein normales oder nur leicht verändertes Zellbild im Gastrozytogramm und die von CRESPI u. Mitarb. bei Fällen von Schleimhautatrophie gefundenen schwersten zytologischen Epithelveränderungen ließen sich in unserem Material nicht nachweisen. Nahezu 40 % der histologischen Befunde mit glandulärer Atrophie zeigte zytologisch ein unauffälliges Zellbild.

Besondere Probleme treten für Zytologie und Histologie im Bereich der Epitheldysplasien des Magens auf. Diese Veränderungen stellen möglicherweise frühe Entwicklungsstufen von Karzinomen dar. Der Grad des Risikos, der mit Epitheldysplasien verbunden ist, ist noch nicht geklärt (MORSON et al., 1980). Im Klassifikationsschema von NAGAYO (1971), modifiziert von GRUNDMANN (1975a,b) und OEHLERT (1975) werden die Epitheldysplasien in Schweregrade I-III unterteilt. Während leichtere Dysplasieformen (Grad I), die oft bei gesteigerter Regeneration des Epithels anzutreffen sind, rückbildungsfähig sein dürften, sind die schwereren Formen (Grad II) möglicherweise nicht mehr reversibel. Die schwersten Epitheldysplasien (Grad III) werden meist in flachen Adenomen des Magens angetroffen. Sie sind nicht mehr reversibel (BORCHARD et al., 1979a). Darüberhinaus kann man in den Biopsien der Magenschleimhaut aber noch andere Dysplasieformen finden, die sich mit dem Nagayo-Schema nicht erfassen lassen, so die mikroglanduläre, die globoide, die diffuse und andere Dysplasieformen. Über die Häufigkeit und das Schicksal dieser verschiedenen Dysplasieformen kann man zur Zeit lediglich Vermutungen anstellen (BORCHARD et al., 1979a).

Nach MORSON u. Mitarb. (1980) sind Kernatypien - neben abnormer Differenzierung der Schleimhaut und gestörter Schleimhautarchitektur - eines der Hauptkennzeichen von Epitheldysplasien. Unsere Gegenüberstellung der bioptisch gefundenen Epitheldysplasien mit den zytologischen Ergebnissen unterstreicht dies: Mit zunehmendem Schweregrad der Epitheldysplasien verschiebt sich ihr Häufigkeitsmaximum von Pap I/II zu Pap III/IV. Ob allerdings eine zytologische Unterscheidung zwischen Dysplasie, Frühkarzinom und fortgeschrittenem Magenkarzinom möglich ist, wie ATAY und OSTERTAG (1980) an geringen Fallzahlen demonstrieren, bleibt abzuwarten.
Unter therapeutischem Aspekt sollten Epitheldysplasien Grad I jedes Jahr kontrolliert werden, solche vom Grad II jedes halbe Jahr. Epi-

theldysplasien vom Grad III sollten möglichst mit Schlingenbiopsie abgetragen werden, bei multizentrischem Vorkommen ist eine Magenresektion zu erwägen (BORCHARD et al., 1979a,b).

Der bei Magenkarzinomen auftretende Häufigkeitssprung zwischen Pap I und Pap II legt die Deutung nahe, daß der niedrige Anteil der Abstriche, die mit Pap I bewertet wurden, sich aus Abstrichen zusammensetzt, die keine Tumorzellen enthalten, also auf Fehler bei der Materialentnahme zurückgeht. In den hohen Anteil der mit Pap II beurteilten Abstriche gehen die vom zytologischen Untersucher zu vorsichtig beurteilten tumorzellhaltigen Abstriche ein, so insbesondere die Siegelring- und Anastomose-Karzinome.

5.0 Nicht-maligne Veränderungen im Gastrozytogramm

5.1 Ulcuszellen

WITTE und BRESSEL (1965) beschrieben die Ulcuszellen als unregelmäßig geformte Zylinderzellen, die oft in Zellverbänden erscheinen, jedoch häufig Zellgrenzen vermissen lassen. Entscheidend für die Identifizierung ist der Nukleolus. In der Regel solitär, vergrößert, kreisrund oder oval und scharfbegrenzt liegt er in der Zellmitte. Die Ulcuszellen werden als Ausdruck gesteigerter Regeneration des Epithels am Ulcusrand gesehen und verschwinden mit der Ulcusheilung. Sie gelten als spezifisch für das zytologische Bild des Ulcus und sollen vor allem beim chronisch-peptischen Geschwür, bei großen Ulzera und beim Altersulcus auftreten.
1978 betont WITTE neben der deutlichen Kernschwellung der Ulcuszellen bei zarter Chromatinstruktur und deutlicher Anisokaryose die Tatsache, daß die Ulcuszellen außer bei Ulzera auch bei Schleimhauterosionen zu finden seien. Demgegenüber halten SCHNEIDER u. Mitarb. (1973) die zytologischen Veränderungen des Magengeschwürs nicht für spezifisch. Ein Zellbild, wie das des Magengeschwürs kann auch bei anderen gutartigen, proliferativen oder entzündlichen Prozessen auftreten. Die seltene Erwähnung von Ulcuszellen in unserem Material, das eine große Zahl von 454 Ulzera umfaßt, bestätigt dieses Ergebnis. Die Bezeichnung Ulcuszelle erweist sich also als wenig zutreffend, da es sich wohl mehr um Zellen handelt, die während bestimmter Abschnitte der Reparation auftreten können.

5.2 Corpusdrüsenzellen

Nach WITTE (1978) spricht das Vorhandensein der Corpusdrüsenzellen im Gastrozytogramm für eine gesteigerte funktionelle Aktivität der Magendrüsen und damit für eine erhöhte Säuresekretion. Gleichzeitig schließt die Anwesenheit der Fundusdrüsenzellen eine komplette Atrophie der Corpusschleimhaut aus und beweist deren normalen Aufbau.

Nach unseren Ergebnissen läßt sich dieser Umkehrschluß auf den normalen Aufbau der Schleimhaut nicht aufrecht erhalten. In nahezu der Hälfte der Fälle ließen sich bioptisch atrophische Schleimhautveränderungen nachweisen. Auffällig in unserem Material war ferner die Tatsache, daß 20 von 34 Abstrichen mit Corpusdrüsenzellen aus Restmagen oder Anastomosen stammten. Wie BORCHARD u. Mitarb. (1980) fanden, entwickelt sich besonders im Anastomosenbereich schon in den ersten postoperativen Wochen eine Refluxgastropathie mit foveolärer Hyperplasie und glandulärer Atrophie. Unter Berücksichtigung dieser Befunde erscheinen unsere Ergebnisse nicht ganz verständlich.
Es bleibt allerdings zu bedenken, daß in allen Fällen eine Biopsie vorausging und auf diese Weise Parietalzellen frei wurden.

5.3 Intestinale Metaplasie
Das Vorliegen von hochzylindrischen Epithelzellen mit Bürstensaum, wie es WITTE (1978) als Zeichen einer intestinalen Metaplasie im Bürstenabstrich beschreibt, korreliert in unserem Material nicht gut mit der histologischen Diagnose der intestinalen Metaplasie. Die sehr viel häufigere zytologische Beschreibung hochzylindrischer Epithelien beruht möglicherweise auf der zytologischen Erfassung hyperplastischer regeneratorischer gastraler Deckepithelien.
Und gerade die colische Form der intestinalen Metaplasie, bei der die metaplastische Schleimhaut nahezu ausschließlich aus Becherzellen besteht und die als Präkanzerose angesehen wird (HEILMANN und HÖPKER, 1979), wird bei alleiniger zytologischer Berücksichtigung der hochzylindrischen Epithelien nicht erfaßt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von 1217 kombinierten bürstenzytologisch-bioptischen Befundpaaren von 797 Patienten die Aussagekraft der Bürstenzytologie des Magens unter Einsendebedingungen überprüft. Bürstenabstriche und Biopsien waren jeweils von verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander befundet worden. Das untersuchte Material stammte zu 35,4 % aus dem Corpusbereich, am zweithäufigsten waren Abstriche aus Gastroenteroanastomosen (23,1 %), der Rest verteilte sich auf die übrigen Regionen des Magens. Insgesamt fanden sich im untersuchten Material 120 maligne Tumoren des Magens, von denen 95,8 % durch Biopsien oder Autopsie histologisch, 4,2 % lediglich klinisch gesichert waren.
Für diese 120 gesicherten Malignome des Magens ergab sich eine zytologische Trefferquote von 95 Fällen (79,2 %). Falsch-negative Zytologie fand sich in 25 Fällen (20,8 %). Die Biopsie ergab insgesamt ein tumorpositives oder -verdächtiges Ergebnis bei 105 Fällen (87,5 %). Falsch-negative bioptische Befunde fanden sich in 15 Fällen (12,5 %). Die Zytologie allein war positiv oder verdächtig in 15 Fällen (12,5 %). Die Biopsie allein war positiv oder verdächtig in 25 Fällen (20,8 %). Eine kombinierte diagnostische Genauigkeit von Zytologie und Biopsie ließ sich aus methodischen Gründen anhand unseres Materials nicht erstellen.
Gutartige, bioptisch ermittelte Veränderungen wurden dem Pap-Wert des zugehörigen Abstrichs gegenübergestellt: die verschiedenen Gastritiden waren am häufigsten mit Pap II bewertet worden, allerdings wurde in nahezu allen Gruppen knapp ein Drittel der Abstriche mit Pap I bewertet, unabhängig vom Art und Schwere der Gastritis, eine Ausnahme bildeten lediglich die erosiven Gastritiden und die chronische Oberflächengastritis.
Erosiv-ulzeröse Veränderungen des Magens waren in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls mit Pap II bewertet worden.
Bei den Epitheldysplasien verschob sich das Häufigkeitsmaximum mit zunehmendem Schweregrad zu höheren Pap-Werten.
Bei Zuordnung der bürstenzytologischen Ergebnisse zu den verschiedenen histologischen Tumortypen fanden sich die besten Ergebnisse bei acht hochdifferenzierten Magenkarzinomen. Hier zeigte sich kein falsch-negatives Ergebnis. Als besonders problematisch erwiesen sich für die zytologische Tumordiagnostik dagegen 17 siegelringzellige Karzinome, nur 58 % waren zytologisch erfaßt worden.
Die Korrelation zwischen zytologischen Ergebnissen und Tumorlokalisation ergab bei 49 Corpuskarzinomen die besten Ergebnisse (85,7 % tumorpositiv). Mit Abstand am schlechtesten waren die Ergebnisse bei elf Anastomosekarzinomen. Hier wurden nur 45,5 % erkannt.
Faßt man alle 14 falsch-positiven zytologischen Fälle zusammen, so ergibt

sich für die Zytologie eine Sensitivität von 83,7 %.
Anhand der 1217 verglichenen Bürstenabstriche und Biopsien wurden weitere Veränderungen überprüft: Ulcuszellen fanden sich in zwölf von 454 gastroskopisch als Ulzera gekennzeichneten Fällen und in vier weiteren Fällen. Schwere Störungen der Zellverbandsarchitektur fanden sich als wichtiges Malignitätskriterium im Abstrichen, in denen auch andere Malignitätskriterien erfüllt sind.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) ARIGA, K.: Statistics of mass survey of the stomach in 1966. Gastric cancer and mass survey 14: 103-106 (1967). Zit. nach: PROLLA, J.C. und J.B. KIRSNER: Handbook and atlas of gastrointestinal exfoliative cytology. 1. Aufl. Chicago, The university of chicago press (1972).

2) ATAY, Z. und H.OSTERTAG: Die zytopathologische Untersuchung in der Frühdiagnose des Magenkarzinoms. in: BEGER, H.G., W.BEGEMANN und H.OSHIMA. Stuttgart, Thieme (1980).

3) AUSTERHOFF, A., P.PFITZER, W.D.FRITSCH und T.U.HAUSAMEN: Klinische Wertigkeit der Exfoliativzytologie des Magens. Med. Welt 27: 1330-1332 (1976).

4) AYRE, J.E. und B.G.OREN: A new rapid method of stomach-cancer diagnosis: the gastric brush. Cancer 6: 1177-1181 (1953).

5) BAJTAI, A., L.SIMON und I.A.FIGUS: Some particular aspects of gastric cytology. Comparison of cytology and histology. Arch. Geschwulstforsch. 47: 728-737 (1977).

6) BORCHARD, F., A.MITTELSTAEDT und G.STUX: Dysplasien im Resektionsmagen und Klassifikationsprobleme verschiedener Dysplasieformen. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 63: 250-257 (1979a).

7) BORCHARD, F., A.MITTELSTAEDT und R.KIEKER: Incidence of epithelial dysplasia after partial gastric resection. Pathol. Res. Pract. 164: 282-293 (1979b).

8) BORCHARD, F., U.SCHACHT, P.P.PALOMBA, H.MAHMUD, D.MOSCHINSKI und V.GUSSMANN: Gastropathie bei obligatem und fakultativem Reflux. Pathologe 1: 234 (1980).

9) BORCHARD, F.: Persönliche Mitteilung. (1981).

10) CABRE-FIOL, V. und F. Progress in the cytological diagnosis of

VILARDELL: gastric lymphoma. A report of 32 cases. Cancer 41: 1456-1461 (1978).

11)CARNEY, J.A.: Gastric exfoliative cytology. Surg. Clin. North. Am. 51: 979-991 (1971).

12)CLASSEN, M. und W.RÖSCH: Gastroscopy, biopsy and cytology in early detection of stomach cancer. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1. Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

13)CLODI, P.H.: Diagnosis of gastric carcinoma with the aid of brush cytology. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

14)CRESPI, M., A.BIGOTTI und V.CASALE: Special remarks concerning efficiency and problems in cytology. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

15)DOBROSCHKE, J., K.SCHWEMMLE, P.HERMANEK und W.RÖSCH: Therapie-Ergebnisse beim Magenfrühkarzinom. Dtsch. Med. Wochenschr. 101: 1409-1412 (1976).

16)FLADERER, H., M.TAUFER und J.ZANGGER: Zur Zytodiagnostik des Magens. Vergleichende zytologische und histologische Untersuchungen. Med. Klin. 72: 2165-2169 (1977).

17)FRENTZEL-BEYME, R., R.LEUTNER, G.WAGNER und H.WIEBELT: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Berlin Heidelberg New York, Springer (1979).

18)GRAHAM, D.Y. und H.J.SPJUT: Salvage cytology. A new alternative fiberoptic technique. Gastrointest. Endosc. 25: 137-139 (1979).

19)GRUNDMANN, E.: Presidential Address. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H.

GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

20)GRUNDMANN, E.: Vorstadien des Magenfrühkarzinoms. Zentralbl. Allg. Pathol. 119: 455-458 (1975a).

21)GRUNDMANN, E.: Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma. Beitr. Path. 154: 256-280 (1975b).

22)GRUNZE, H. und A.I.SPRIGGS: History of clinical cytology. 1.Aufl., Darmstadt, Verlag E.Giebeler (1980).

23)HALTER, F., M.GANDER, G. MILLER und P.A.GRETILLAT: Aussagewert der Gastroskopie und Zytologie für die Diagnose des Magenkarzinoms. Schweiz. Med. Wochenschr. 100: 1220-1221 (1970).

24)HAUSAMEN, T.U., P.PFITZER und A.AUSTERHOFF: Gastroenterologische Zytodiagnostik Hexagon Roche 5: 8-18 (1977).

25)HAYASHIDA, T. und T.KIDOKORO: End results of early gastric cancer collected from 22 institutions. Stomach and Intestine 4: 1077-1085 (1969). Zit. nach: ARIMA, S. und H.SHIMURA:Clinicopathological study on 100 early gastric cancer cases. Gastroenterol. Jpn. 13: 244-254 (1978).

26)HEILMANN, K.L. und W.W. HÖPKER: Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous stomachs. A comparative study. Pathol. Res. Pract. 164: 249-258 (1979).

27)HEMMETER, J.C.: The diagnosis of cancer of the stomach. Ann. Surg. 32: 96-122 (1900).

28)HENNING, N. und S.WITTE: Atlas der gastroenterologischen Zytodiagnostik. 2.Aufl. Stuttgart, Thieme (1968).

29)HIRSCHOWITZ, B.I., L.E. CURTISS, C.W.PETERS und H.M.POLLARD: Demonstration of a new gastroscope. Gastroenterology 35: 50-53 (1958).

30)HONDA, T.: Ten-year results of early gastric carci-

noma collected from 40 institutions.
Gastroenterol. Endosc. 19: 613-629 (1977).

31)HUGHES, H.E., F.D.LEE und J.F.MACKENZIE: Endoscopic cytology and biopsy in the upper gastrointestinal tract.
Clin. Gastroenterol. 7: 375-396 (1978).

32) HUSAIN, O.A.N.: Cytological screening for cancer of the stomach.
Proc. R. Soc. Med. 69: 489-494 (1976).

33)JOHANSEN, A.: Early gastric cancer.
Curr. Top. Pathol. 63: 1-49 (1976).

34)KASUGAI, T.: Evaluation of gastric lavage cytology under direct vision by the fibergastroscope employing Hanks' solution as a washing solution.
Acta Cytol. 12: 345-351 (1968).

35)KASUGAI, T. und S.KOBAYASHI: Evaluation of biopsy and cytology in the diagnosis of gastric cancer.
Am. J. Gastroenterol. 62: 199-203 (1974).

36)KASUGAI, T., S.KOBAYASHI und N.KUNO: Endoscopic cytology of the esophagus, stomach and pancreas.
Acta Cytol. 22:327-330 (1978).

37)KEIGHLEY, M.R.B., H.THOMPSON, J.MOORE, A.M.HOARE, R.N.ALLAN und P.W.DYKES: Comparison of brush cytology before or after biopsy for diagnosis of gastric carcinoma.
Br. J. Surg. 66: 246-247 (1979).

38)KIIL, J., D.ANDERSEN und O.MYHRE JENSEN: Biopsy and brush cytology in the diagnosis of gastric cancer.
Scand. J. Gastroenterol. 14: 189-191 (1979).

39)KOBAYASHI, S., J.C.PROLLA und J.B.KIRSNER: Brushing cytology of the esophagus and stomach under direct vision by fiberscopes.
Acta Cytol. 14: 219-223 (1970a).

40)KOBAYASHI, S., J.C.PROLLA, L.S.WINANS und J.B.KIRSNER: Combined use of direct vision brushing cytology and biopsy.
J.A.M.A. 212: 2086-2089 (1970b).

41)KOBAYASHI, S. und T.KASUGAI: Brushing cytology for the diagnosis of

gastric cancer involving the cardia or the lower esophagus.
Acta Cytol. 22: 155-157 (1978).

42)KOBORI, O., T.MACHIDA, S. HOSAKA, S.KUSAMA, M.SHOJI und K.ISHIKAWA: Kritische Untersuchungen der Todesfälle bei rezidivierenden Magenfrühcarcinomen.
Langenbecks Arch. Chir. 348: 167-175 (1979).

43)LIAVAG, J., J.MARCUSSEN und Direct vision brush cytology in the diagnosis of gastric disease.
Acta Chir. Scand. 137: 682-688 (1971).

44)MAASS, E.G., M.DROESE, B.C. MANEGOLD und H.J.WIENDL: Abrasionszytologie des Magens. Ergebnisse aus dem Einsendematerial eines zytologischen Instituts.
Dtsch. Med. Wochenschr. 100: 1493-1496 (1975).

45)MARINI, G.: Über die Diagnose des Magenkarzinoms auf Grund der cytologischen Untersuchungen des Spülwassers. Eigene Beobachtungen über den normalen und pathologischen Zellinhalt des Magens.
Arch. Verdau.-Kr. 15: 251-262 (1909).

46)MASUDA, H.: Zur Verbesserung der Prognose des Magenkarzinoms.
Therapiewoche 20: 1753-1756 (1970).

47)MILLER, G.: Das Frühkarzinom des Magens.
Z. Gastroenterol. 10: 157-162 (1972).

48)MILLER, G.: und P.FROELICHER: Das Magenfrühkarzinom in Europa.
Z. Gastroenterol. 16: 678-683 (1978).

49)MONES, J.: Endoscopic exfoliative cytology in gastroenterology.
Pathol. Res. Pract. 165: 17 (1979).

50)MORSON, B.C., L.H.SOBIN, E.GRUNDMANN, T.NAGAYO und A.SERCK-HANSSEN: Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach.
J. Clin. Pathol. 33: 711-721 (1980).

51)NAGAYO, T.: Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions.
Gann Monogr. Cancer Res. 11: 245-256 (1971).

52)OEHLERT, W., P.KELLER, M. HENKE und M.STRAUCH: Die Dysplasien der Magenschleimhaut. Dtsch. Med. Wochenschr. 100: 1950-1956 (1975).

53)OEHLERT, W.: Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes. 1. Aufl. Stuttgart, Schattauer (1978).

54)OSTERTAG, H., Z.ATAY und GEORGII, A.: Ergebnisse der kombinierten zytologischen und histologischen Untersuchung bei 438 Magen-Oesophagustumoren aus 2308 endoskopischen Untersuchungen. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 57: 299-301 (1973).

55)PANTUCEK, F.: Erfahrungen mit der kombinierten zytologischen und histologischen Diagnostik von Magenerkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 57: 301-305 (1973).

56)PAPANICOLAOU, G.N und H.F. TRAUT The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 42, 193-206 (1941).

57)PAPANICOLAOU, G.N.: Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissue. J. Am. Med. Ass. 131: 372-378 (1946).

58)PAPANICOLAOU, G.N. und W.A.COOPER: The cytology of the gastric fluid in the diagnosis of carcinoma of the stomach. J. Natl. Cancer Inst. 7: 357-360 (1947).

59)PAPANICOLAOU, G.N. Atlas of exfoliative cytology. 1.Aufl. Cambridge, Mass., Harvard university press (1954).

60)PETROVA, A.S., G.N.SUBRICHINA, O.V.TSCHISTJAKOVA, T.A.LUKINA, H.WEISS und G.WILDNER: Flow cytofluorometry, cytomorphology and histology in gastric carcinoma. Oncology 37: 318-324 (1980).

61)PFITZER, P.: Thin needle aspiration biopsy. Letter to the editor. Acta Cytol. (1980). Im Druck.

62)PROLLA, J.C. und J.B. Handbook and atlas of gastrointestinal

KIRSNER: exfoliative cytology. 1. Aufl., Chicago, The university of chicago press (1972).

63)PROLLA, J.C.: Gastroscopy, biopsy and cytology in early detection of stomach cancer. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

64)PROLLA, J.C., R.W.REILLY, J.B.KIRSNER und L.COCKERHAM: Direct-vision endoscopic cytology and biopsy in the diagnosis of esophageal and gastric tumors: current experience. Acta cytol. 21: 399-402 (1977).

65)RACHAIL-ARNOUX, M., M. RACHAIL, C.PEDOTTI und C.MOURIQUAND: Fiberoptically controlled gastric cytology: its value and limitations. Arch. Geschwulstforsch. 48: 70-73 (1978).

66)REINEBOTH, Dr.: Die Diagnose des Magencarcinoms aus Spülwasser und Erbrochenem. Dt. Arch. Klin. Med. 58: 62-70 (1897).

67)RILKE, F., S.PILOTTI und C. CLEMENTE: Cytology of non-Hodgkin's malignant lymphomas involving the stomach. Acta Cytol. 22: 71-79 (1978).

68)RÖSCH, W., G.HARTWICH, K. ELSTER und R.OTTENJANN: Gastric lymphoma. Endoscopy 3: 28-33 (1971).

69)RÖSCH, W.: Präkanzerosen der Magenschleimhaut. Z. Gastroenterol. 16: 684 (1978).

70)ROSENBACH, O.: Ueber die Anwesenheit von Geschwulstpartikeln in dem durch die Magenpumpe entleerten Mageninhalte bei Carcinoma ventriculi. Dtsch. Med. Wochenschr. 8: 452-453 (1882).

71)SCHLAG, P., H.MEISTER, P. MERKLE, O.HAFERKAMP und CH.HERFARTH: Prognostische Aspekte des Magenfrühkarzinoms. Dtsch. Med. Wochenschr. 104: 659-662 (1979).

72)SCHNEIDER, M.L., E.G.MAASS und H.J.WIENDL: Zellveränderungen des Magenulcus in der Exfoliativzytologie. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 57: 297-298 (1973).

73)SEIFERT, E., H.BUTKE, K.GAIL, K.ELSTER und S.COTE: Diagnosis of early gastric cancer. Am. J. Gastroenterol. 71: 563-567 (1979).

74)SERCK-HANSSEN, A., J.MARCUSSEN und L.LIAVAG: Endoscopic brush cytology in the diagnosis of gastric disease. Comparison with other diagnostic measures. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

75)SIMON, L., A.BAJTAI, I.FIGUS und I.VASKO: Clinical value of exfoliative and abrasive cytology in the diagnostics of gastric cancer and precanceroses. Arch. Geschwulstforsch. 47: 719-727 (1977).

76)SMITH FOUSHEE, J.H., Z.A. KALNINS, F.R.DIXON, S.GIRSH, R.P.MOREHEAD, T.F.O'BRIEN, H.PRIBOR und C.TATTORY: Gastric cytology: evaluation of methods and results in 1670 cases. Acta Cytol. 13: 399-406 (1969).

77)SMITHIES, A., D.LOVELL, S. HISHON, T.D.KELLOCK, J.J, MISLEWICZ, C.NEWTON, R.E. POUNDER und L.M.BLENDIS: Proceedings: the value of brush cytology in the diagnosis of gastric cancer. Gut 16: 395 (1975a).

78)SMITHIES, A., D.LOVELL, S. HISHON, R.E.PUNDER, C.NEWTON, T.D.KELLOCK, J.J. MISIEWICZ und L.M.BLENDIS: Value of brush cytology in diagnosis of gastric cancer. Br. Med. J. 4: 326 (1975b).

79)SPRENGER, E., S.WITTE und E.SCHADEN: The differential diagnostic role of nuclear DNA contents in gastric cytology. in: Early gastric cancer - current status of diagnosis. Hrsg. von GRUNDMANN, E., H. GRUNZE und S.WITTE. 1.Aufl. Berlin Heidelberg New York, Springer (1974).

80)WEIDENHILLER, S.: Gastroenterologische Zytodiagnostik. Dtsch. Med. Wochenschr. 99: 8-11 (1974a).

81)WEIDENHILLER, S.: Gastroenterologische Zytologie. Erste Erfahrungen. Fortschr. Med. 92: 198-200 (1974b).

82)WIED, G.L. (Hrsg.): Notice to contributors.

Acta cytol. 18: (1974).

83)WIENDL, H.J., E.G.MAASS, G.BECKER, A.PIGER und L. STÖTTER: Gastroscopic brush-cytology - a supplement to gastric biopsy in earlier diagnosis of cancer.
Endoscopy 6: 7-13 (1974).

84)WINAWER, S.J., M.MELAMED und P.SHERLOCK: Potential of endoscopy, biopsy and cytology in the diagnosis and management of patients with cancer.
Clin. Gastroenterol. 5: 575-595 (1976).

85)WITTE, S. und D.BRESSEL: Die zytologische Diagnose des Ulcus ventriculi.
Dtsch. Med. Wochenschr. 90: 1100-1104 (1965).

86)WITTE, S.: Die Bedeutung der Zytologie bei der Diagnostik nicht-maligner Schleimhautveränderungen des Magens.
Arch. Geschwulstforsch. 47: 748-754 (1977).

87)WITTE, S.: Magenzytologie.
1.Aufl. Baden-Baden, Verlag Gerhard Witzstrock (1978).

88)WITZEL, L., F.HALTER, P.A. GRETILLAT, U.SCHEURER und M.KELLER: Evaluation of specific value of endoscopic biopsies and brush cytology for malignancies of the oesophagus and stomach.
Gut 17: 375-377 (1976).

89)YAMADA, E.: Surgical results of early gastric carcinoma.
Int. Surg. 60: 139-143 (1975).

90)YOSHII, Y., J.TAKAHASHI, Y.YAMAOKA und T.KASUGAI: Significance of imprint smear in cytologic diagnosis of malignant tumors of the stomach.
Acta Cytol. 14: 249-253 (1970).

91)YOSHII, T., T.MARINO und T.FUJIMORI: Morphologischer Typ des Frühkarzinoms und seine Wachstumsgeschwindigkeit.
in: Das Magenkarzinom. Frühdiagnose und Therapie. Hrsg. von BEGER, H.G., W.BEGEMANN und H.OSHIMA. Stuttgart, Thieme, 1980.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Pfitzer, dem Leiter der Abteilung für Cytopathologie des Pathologischen Institutes der Universität Düsseldorf, gilt mein ganz besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas und vor allem für die intensive Unterstützung und Hilfe, die ich durch ihn in jeder Phase der Arbeit erfuhr.

An Herrn Professor Dr. med. Franz Borchard durfte ich mich in allen die Histologie betreffenden Fragen wenden. Für seine Beratung und kritischen Anregungen danke ich ihm recht herzlich.

Die Mitarbeiterinnen des Pathologischen Institutes, Frau Bendele und Frau Piepenbrock, waren mir bei der Herstellung der Fotos und Tabellen behilflich, auch ihnen mein Dank.

LEBENSLAUF

Am 3.10.1955 wurde ich als einzige Tochter des Lehrers Hermann Schmidt und seiner Ehefrau Marianne, geb. Köhler, in Kettwig/Ruhr geboren.
Von April 1962 bis April 1966 besuchte ich die Volksschule in Kettwig, anschließend das neusprachliche Theodor-Heuss-Gymnasium ebenfalls in Kettwig, an dem ich 1974 das Abitur machte.
Mit dem Wintersemester 1974/75 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf. Im Sommer 1976 machte ich das Physikum, im Sommer 1977 folgte das I. Staatsexamen, das II. Staatsexamen legte ich im Frühjahr 1980 ab. Nach dem Internatsjahr an den Universitätskliniken in Düsseldorf bestand ich im Frühjahr 1981 den III. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Seit 1975 bin ich Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes. Mit einem Auslandsstipendium der Studienstiftung werde ich ab September 1981 für ein Jahr an das Maudsley Hospital für Psychiatrie und Psychotherapie in London gehen.

Kettwig, den 5.7.81